

PARIS VII

ANNEE 1971

N°

THESE

165

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Micheline NEEL - FOURCADE

Née le 17 Janvier 1931 à Paris (75)

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1971

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCEMIES AIGUES
PROMYELOCYTAIRES

LIMITES DU CLASSEMENT MORPHOLOGIQUE
POSITION PRONOSTIQUE ACTUELLE

President: M. J. BERNARD, Professeur

**FACULTE DE MEDECINE
PARIS - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS**

PARIS VII

ANNEE 1971

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Micheline NEEL - FOURCADE

Née le 17 Janvier 1931 à Paris (75)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 1971

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DES LEUCEMIES AIGUES
PROMYELOCYTAIRES**

**LIMITES DU CLASSEMENT MORPHOLOGIQUE
POSITION PRONOSTIQUE ACTUELLE**

Président: M. J. BERNARD, Professeur



A ma famille,

A tous ceux qui me sont chers

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur **J. BERNARD**

En témoignage de ma gratitude
et de ma profonde admiration

Au Docteur **G. FLANDRIN**

En reconnaissance pour son
enseignement, son aide et ses
conseils dans la réalisation
de ce travail.

Aux Docteurs **M. WEIL**
M. J. LARRIEU

en remerciement de leur
contribution à l'élaboration
de cette thèse.

A tous mes Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris

à Mademoiselle **O. COUDERC**

du Laboratoire de Cytologie du service
du Professeur J. BERNARD

ses conseils dans l'interprétation,
la description, le classement des
différents types cellulaires me
furent une aide précieuse.

Au Médecin Général **BAYLON**

pour l'accueil bienveillant
qu'il me réserva à l'Hopital
du Val de Grâce.

Aux Médecins Colonels **MASSBERNARD**
HILTENBRAND

en reconnaissance pour leur
enseignement et l'accueil qu'ils
m'ont réservé dans leur service

SOMMAIRE

	Page
INTRODUCTION	11
MALADES ETUDIES ET METHODE	14
ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE	17
THERAPEUTIQUE ET EVOLUTION	32
DISCUSSION	43
ANNEXES	49
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	76

INTRODUCTION

En 1959, sur une étude portant sur 20 observations, J. BERNARD et collaborateurs soulignent les caractères particuliers de la leucémie aigüe à promyélocytes, tant sur le plan clinique, cytologique qu'évolutif.

La constance et l'intensité de l'anémie, l'absence d'hypertrophie des organes hématopoiétiques, la prolifération cytologique dominée par les promyélocytes, l'importance des phénomènes hémorragiques conditionnant le plus souvent la rapidité et la gravité de l'évolution, tels sont les caractères particuliers de ce type de leucémie.

En 1957, CAEN et ses collaborateurs (9) ainsi qu'HILLESTAD (18) attiraient déjà l'attention sur la fréquence de l'hypofibrinémie au cours des leucémies à promyélocytes; depuis, cette particularité a été maintes fois confirmée, en particulier par ROSENTHAL en 1963.

Si tous les auteurs s'accordent pour isoler la leucémie à promyélocytes du cadre des autres leucémies aigües, en raison de son caractère cytologique particulier associé à un déficit en fibrinogène et en facteur V, le mécanisme même de l'hypofibrinémie a été longtemps discuté. Attribué d'abord à une fibrinolyse, puis à une coagulopathie de consommation, notamment par RYDER (32) et par LAW C.W. (21), la tendance actuelle avec RAND (30) admet l'intrication des deux mécanismes coagulation intra vasculaire et fibrinolyse.

Conséquence directe de l'imprécision concernant l'enchaînement de ces deux mécanismes, le choix d'un traitement efficace est difficile. SULTAN Y. (35) montre sur l'étude parallèle de deux cas les difficultés diagnostique et thérapeutique en

rapport avec la diversité pathogénique observée. Quant à l'origine même de ce syndrome, elle reste incertaine, le rôle des cellules leucémiques comme réservoir de substances à activité thromboplastique ou fibrinolytique a été évoqué par QUICKLEY en 1967 (29) et CATTAN et AMIEL en 1969 (10).

La description cytologique des leucémies aiguës promyélocytaires a été faite dès les premiers travaux cherchant à démontrer l'individualité de cette forme particulière de leucémie (28); les inconvénients de l'analogie terminologiques avec les véritables promyélocytes normaux ont déjà été signalés. (2) Cependant, les limites à fixer à l'hématologiste pour porter ce diagnostic n'ont certainement pas été assez précisées.

Nous nous proposons de donner plus en détail dans ce travail nos critères diagnostiques, en basant leur bien-fondé sur le fait suivant : sur 31 cas diagnostiqués leucémies aiguës promyélocytaires sur des constatations purement morphologiques 26 avaient également des anomalies de l'hémostase du type d'une fibrinopénie: fibrinopénie admise actuellement comme conséquence d'une coagulation intra vasculaire. A l'encontre, sur le reste des leucémies aiguës diagnostiquées entre 1968 - 1969 et 1970, soit 708 leucémies aiguës, hormis les 22 leucémies aiguës promyélocytaires, un tel syndrome hémorragique n'a été mis en évidence que 2 fois. on peut donc considérer que nos critères morphologiques de classification donnent une indication très valable, pour une bonne corrélation avec un tableau clinique particulier.

Le problème, en effet, n'est pas tant d'éviter l'erreur diagnostique avec une moelle "bloquée" de réparation d'aplasie, que d'éviter de considérer comme "leucémies aiguës promyélocytaires" certaines leucémies aiguës myéloblastiques nettement granuleuses, - erreur la plus fréquente - ou d'exclure du cadre envisagé certaines "leucémies aiguës promyélocytaires" - erreur plus rare et plus difficilement évitable.

La gravité initiale du pronostic de leucémie aiguë promyélocytaire, et l'amélioration considérable actuelle de l'évolution traitée donne une importance toute particulière à ce problème de classement cytologique.

Dans le cadre d'une étude de 80 cas de leucémie aiguë promyélocytaire réalisée dans le service du Professeur J. BERNARD à l'occasion d'une mise au point thérapeutique, nous avons personnellement étudié plus particulièrement 31 leucémies aiguës à promyélocytes, pour lesquelles nous avons eu la possibilité d'examiner les documents cytologiques. (collection Dr. FLANDRIN et Dr. M. T. DANIEL)

Cette analyse a été faite dans le but de tester la valeur des critères habituellement admis d'appellation de ce type cellulaire de leucémie aiguë, vis à vis du tableau clinique et biologique.

Sur ces 31 malades, les myélogrammes de 16 d'entre eux ont fait l'objet d'une étude cytologique plus particulièrement attentive, dans le but de préciser les limites morphologiques à respecter lors du diagnostic de ce type de leucémie aiguë.

Dans cette étude, nous avons successivement examiné:

- les manifestations cliniques et biologiques de la maladie
 - l'aspect cytologique du sang et de la moelle
 - les désordres de l'hémostase
 - la thérapeutique utilisée
 - l'évolution sous traitement
-

MALADES ETUDIES ET METHODE

CHOIX DES MALADES

L'étude porte sur 31 leucémies aiguës promyélocytaires diagnostiquées dans le service du Professeur Jean BERNARD, à l'Hôpital SAINT-LOUIS, de 1964 à janvier 1971. Un nombre plus important d'observations aurait pu être utilisé mais nous avons écarté de cette étude les cas dont l'évolution n'a été suivie dans le service que d'une façon partielle et dont nous ne possédions pas les documents cytologiques initiaux.

ETUDE CYTOLOGIQUE

Le diagnostic a été porté sur l'examen cytologique de la moelle osseuse selon des critères antérieurement définis (3-6-28) et considérés comme reproductibles. L'étude cytologique faite sur les frottis de sang et de moelle colorés par la méthode de Pappenheim (May - Grunwald - Giemsa) a été complétée par une étude cyto chimique (réactions du P.A.S., des peroxydase, étude de l'activité estérasique).

La richesse médullaire appréciée sur l'ensemble d'une lame et sur plusieurs étalements est quantifiée de la façon suivante :

- 0 moelle désertique
- 1 moelle pauvre
- 2 moelle peu riche
- 3 moelle normale
- 4 moelle riche
- 5 nappe cellulaire

ETUDE BIOLOGIQUE

Un bilan clinique et biologique complémentaire aussi complet que possible a été fait sur chacun des malades et, en particulier, l'analyse des tests de l'hémostase:

Temps de saignement - méthode de Dukes
Temps de coagulation
Numération des plaquettes au microscope en
contraste de phase
Temps de Quick - dosage différentiel du complexe
prothrombique selon Owren et Aas -
Temps de thrombine
Dosage du fibrinogène
Facteur VIII selon Biggs, Eveling et Richard modifié
Cornu et Larrieu
Dosage des produits de dégradation de la fibrine
(Met sky Staph)
Recherche des complexes solubles (ethanol et
protamine)

THERAPEUTIQUE

Jusqu'en 1967, les malades ont reçu des stéroïdes cortico surrénaliens, une chimiothérapie associant en nombre variable des médicaments types : antifolique, antipurine, anti-pyrimidine, methyl glyoxal. A partir de 1967, la rubidomycine a été utilisée dans tous les cas. Son mode d'application sera indiqué ultérieurement.

METHODE DE TRAVAIL

Pour simplifier les travaux de dépouillement, les dossiers des malades ont été numérotés de 1 à 31.

L'étude clinique et biologique a été faite à partir de ces dossiers, les informations qu'ils contenaient ont été condensées sur deux types de feuille de dépouillement que l'on trouvera en annexe I et II.

L'étude cytologique a été faite pour chaque malade sur le 1er myélogramme ayant permis de diagnostic. Les lames ont été examinées au laboratoire de cytologie avec l'aide du Dr. G. FLANDRIN.

Un essai de classification de chaque type cellulaire a été tenté en utilisant comme critère :

La taille de la cellule
La basophilie
Le rapport nucléo-cytoplasmique
Les dystrophies
La taille et le nombre des granulations
La présence et le nombre de corps d'Auer

Ce travail a été réalisé par Melle COUDERC O. du
laboratoire de cytologie du service du Professeur J. BERNARD.
(voir en annexe III le tableau condensant ces données)

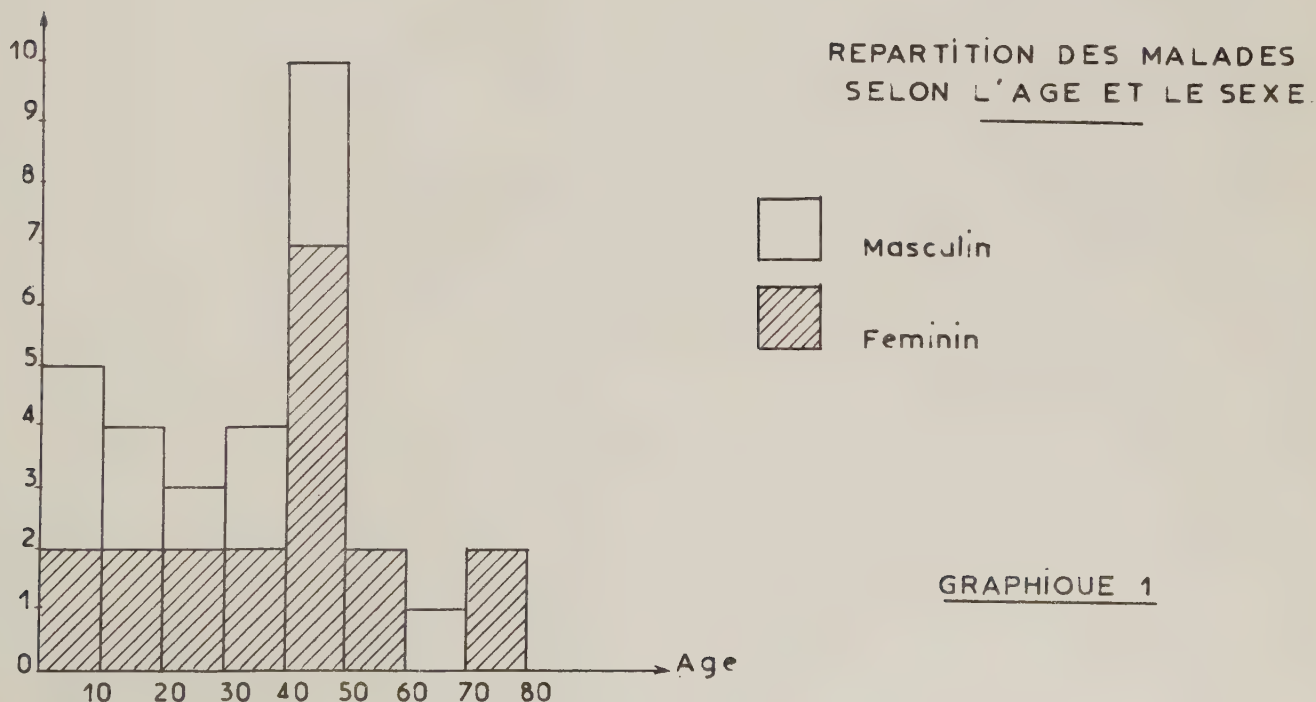
ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

ETIOLOGIE CLINIQUE

AGE ET SEXE

La maladie s'observe à tout âge (extrêmes à 2 et 74 ans), avec une prédominance nette entre 40 et 50 ans.

Sur les 31 malades, 19 sont du sexe féminin, 12 du sexe masculin, mais la répartition suivant le sexe est différente selon qu'il s'agit d'enfants ou d'adultes : pour les adultes, on compte 16 femmes et 7 hommes, pour les enfants au dessous de 15 ans, 3 filles et 5 garçons. (Voir graphique I ci-dessous).



FREQUENCE

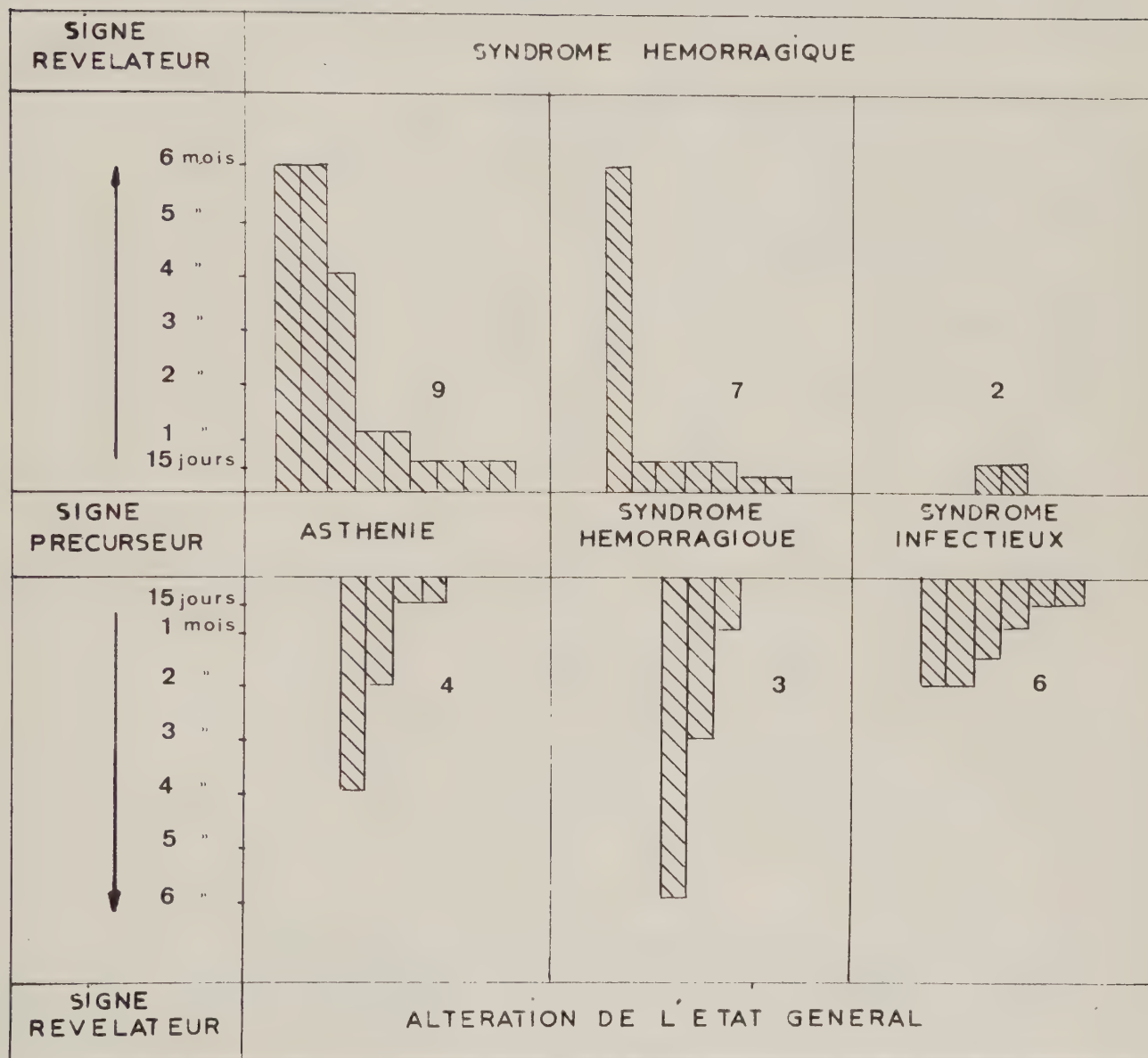
8 cas ont été observés avant 1968, 7 cas en 1968, 8 cas en 1969, 7 cas en 1970. La fréquence vis à vis des autres leucémies aiguës paraît donc régulière. Cette fréquence est faible, 15 leucémies aiguës promyélocytaires en 1968-69 pour 526 leucémies aiguës diagnostiquées au laboratoire de cytologie (Service du Professeur Jean BERNARD), dont 220 leucémies aiguës lymphoblastiques et 287 leucémies aiguës "myéloblastiques" au sens large. (13). La fréquence est de 1 leucémie promyélocytaire sur 35 leucémies aiguës.

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

SIGNES REVELATEURS

La maladie est le plus souvent révélée cliniquement par un syndrome hémorragique (18 fois sur 31). Cependant une asthénie ou un syndrome infectieux peuvent être également révélateurs. Le début clinique est parfois très brutal, parfois plus progressif, voire même très lent et atypique. Des signes précurseurs: une fatigue, des épistaxis répétés, du purpura petechial, des hématuries, un état fébrile, des infections diverses peuvent évoluer pendant plusieurs semaines, ou même plusieurs mois, avant que la maladie ne se démasque, comme le montre le graphique 2 de la page suivante.

DELAI ENTRE SIGNES PRECURSEURS ET REVELATEURS SELON LEURS MANIFESTATIONS



GRAPHIQUE 2

Le tableau I ci-dessous, qui donne le délai entre le signe précurseur et le signe révélateur de la maladie, semble montrer qu'il est plus long pour les malades mis en rémission (délai moyen 73 jours), que pour ceux décédés sans que l'on ait obtenu de rémission (délai moyen 22 jours).

On serait tenté de conclure qu'une rémission pourrait être plus facilement obtenue dans les cas où la maladie se manifeste progressivement que dans ceux où le début est rapide.

DELAI ECOULE ENTRE LE SIGNE PRECURSEUR
ET LE SIGNE REVELATEUR

Malades décédés		Malades en rémission complète ou ayant eu une rémission complète longue	
N°	Délai en jours	N°	Délai en jours
2	180	1	180
3	30	4	150
5	18	6	293
7	0	9	6
8	-	14	13
10	15	17	30
11	6	18	67
12	30	23	13
19	15	27	24
20	15	29	0
21	0	30	30
22	0		
24	14		
25	0		
26	10		
28	0		
31	30		
Délai moyen: 22 jours		Délai moyen: 73 jours	

TABLEAU I

LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les symptômes hémorragiques sont présents dès le premier examen chez la plupart des malades: purpura petéchiail et ecchymotiques étendus, parfois associés à des hématomes profonds et à des hémorragies muqueuses : hématuries, métrorragies.

L'examen du fond d'oeil a mis en évidence des hémorragies rétiniennees chez 10 malades.

LES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

Le plus souvent, il n'y a pas hypertrophie des organes hématopoétiques. On a retrouvé :

une splénomégalie modérée isolée	4 fois
de petites adénopathies	2 fois
splénomégalie et adénopathies	2 fois
hépatomégalie	3 fois

L'examen clinique de 4 malades était strictement normal, dans un seul cas, une localisation cutanée a été observée.

DESORDRES HEMATOLOGIQUES

Le sang

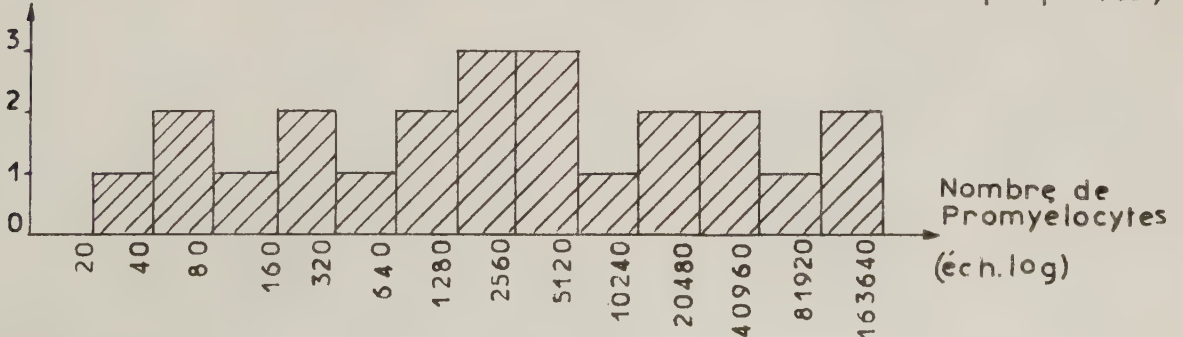
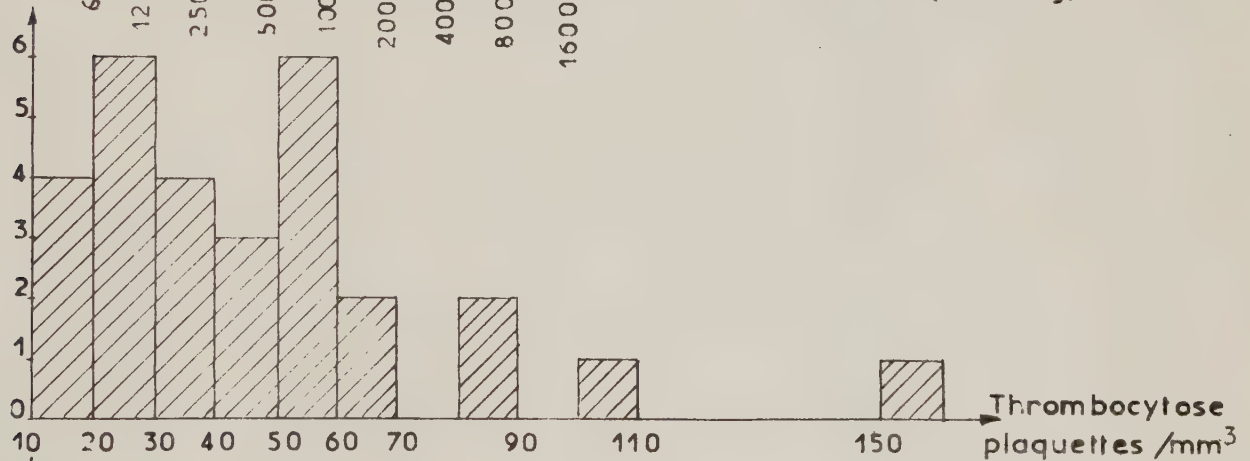
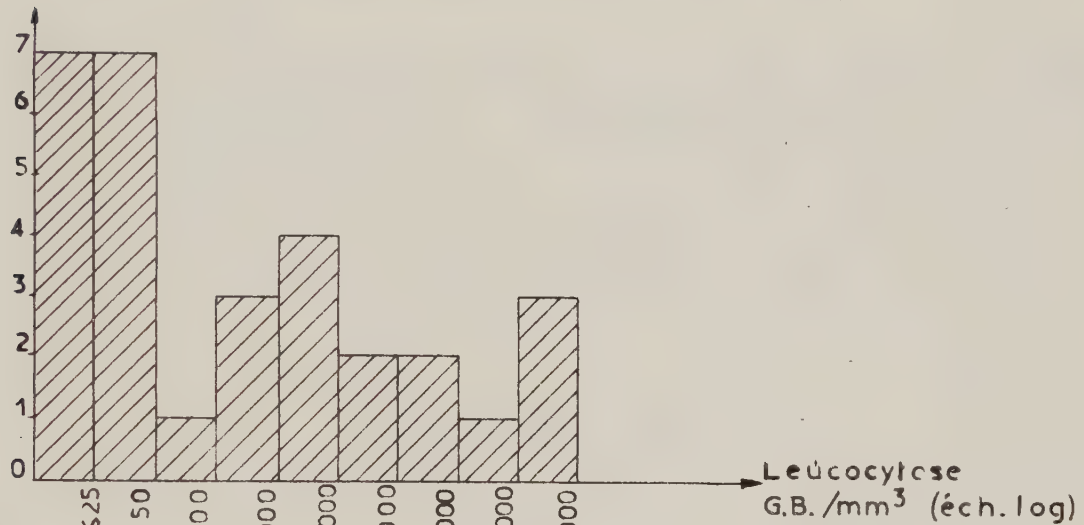
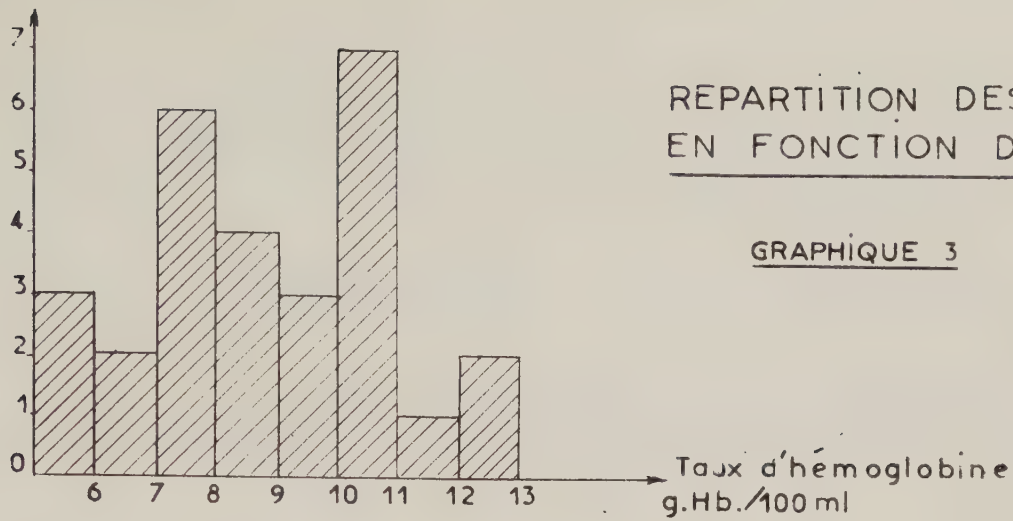
On constate une anémie dans la plupart des cas, l'hémoglobine est inférieure à 10 gr./100 ml. Les deux malades ayant plus de 12 gr./100 ml. ont été transfusés avant leur hospitalisation.

Le chiffre des leucocytes est le plus souvent abaissé; inférieur à 5.000 mm³ dans 16 cas. Il y a une leucocytose entre 5.000 et 13.000 mm³ dans 7 cas, hyperleucocytose supérieure à 20.000/mm³ dans 6 cas, trois d'entre eux ont plus de 120.000 globules blancs par mm³.

Le passage des promyélocytes dans le sang est fréquent puisqu'il se retrouve dans 23 cas sur 31. Le nombre absolu varie de 24 à 144.000. (voir graphique 3 page suivante)

REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE :

GRAPHIQUE 3



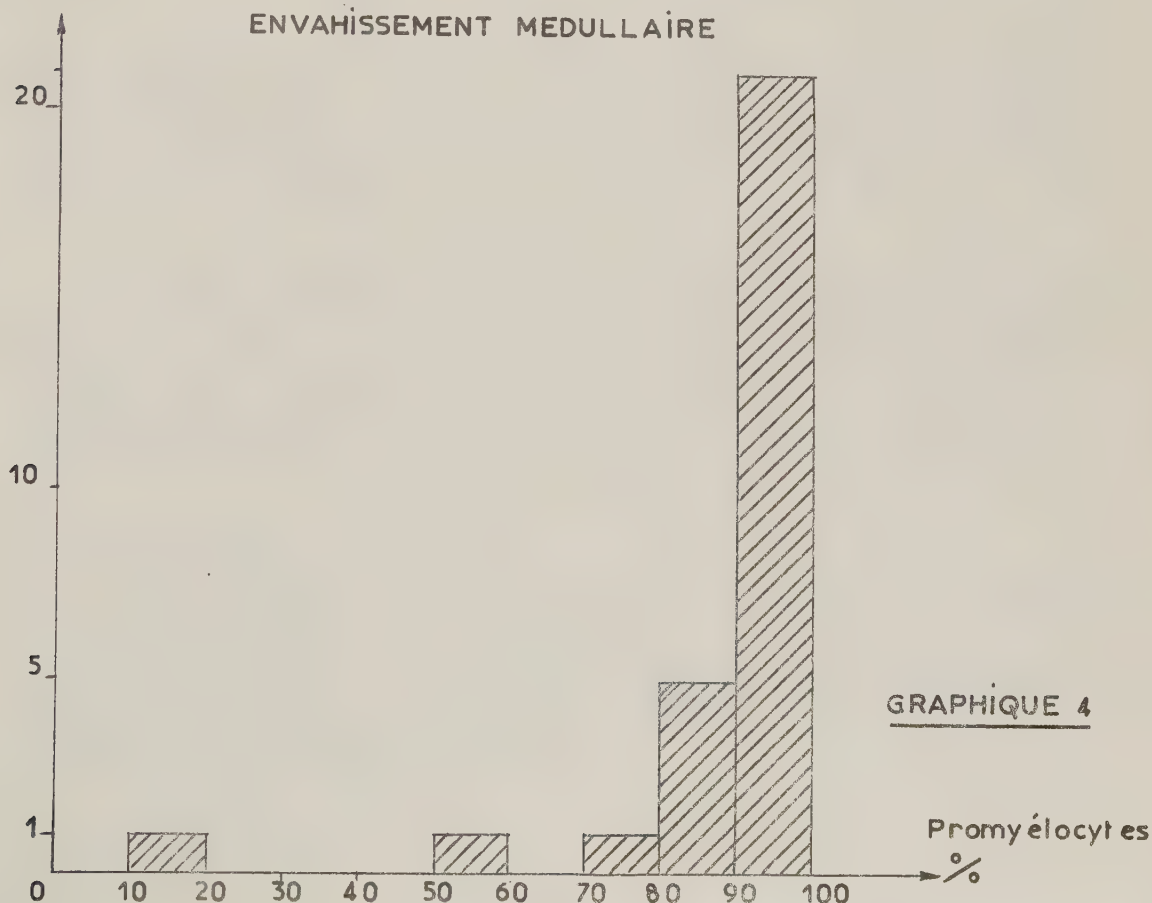
L'allure du graphique : répartition des malades en fonction du nombre des promyélocytes dans le sang montre une répartition presque uniforme. Cependant les promyélocytes ne sont pas retrouvés chez tous les malades très leucopéniques.

Dans quelques cas, un nombre modéré d'erythroblastes est rencontré dans le sang.

Une thrombopénie existe chez tous les malades, elle est inférieure à 50.000 plaquettes/mm³ dans 16 cas et entre 100 et 150.000/mm³ dans deux cas seulement.

La moelle

Les frottis de moelle obtenue après ponction sternale avec aspiration au trocart de Mallarmé sont riches, faits de cellules blastiques anormales, l'infiltration médullaire est constante et importante, de 90 à 100 % des éléments cellulaires dans 21 cas. Les lignées normales ont pratiquement disparu, à l'exception de quelques erythroblastes habituellement rencontrés et de quelques plasmocytes. (voir graphique 4 ci-dessous)



ETUDE CYTOLOGIQUE

LA MOELLE

Les promyélocytes sont des cellules de grande taille, 15 à 20 microns, très granuleuses, donnant en première approximation aux étalements un aspect monomorphe. Cependant, un examen attentif montre de nombreuses particularités importantes pour le diagnostic.

LE NOYAU

Le noyau recouvert partiellement et complètement par les granulations du cytoplasme est parfois difficilement visible.

Il est plus souvent excentré que central, sa taille est relativement petite par rapport à celle de la cellule, sa forme régulière est arrondie ou reniforme, parfois très irrégulière, encochée ou fortement étranglée, donnant l'impression de deux lobes, l'un recouvrant l'autre.

Quelques noyaux ont un aspect double en lunette, et la parenté morphologique avec des éléments granuleux mûrs pelgeroïdes se pose dans ces cas. La chromatine nucléaire dans tous les cas est fine, dense et foncée, plus ou moins homogène, difficile à bien voir sous les granulations. Les nucléoles sont inconstamment visibles.

LE CYTOPLASME

Le cytoplasme a des bords irréguliers à limites incertaines. Il possède une basophilie très variable d'une cellule à l'autre et d'une leucémie à l'autre. Fréquemment, la basophilie n'apparaît que sur la périphérie du cytoplasme, toute la partie centrale disparaissant sous les granulations.

LES GRANULATIONS

Elles sont particulières par leur taille, leur aspect, leur nombre. Certains grains sont très fins, en poussière rougeâtre, le problème est de ne pas les méconnaître en les prenant pour une coloration de fond du cytoplasme; d'autres sont de taille moyenne, rappelant les granulations azurophiles et sont alors faciles à distinguer.

Dans tous les cas, ces granulations sont étonnamment nombreuses, grains fins et grains moyens sont souvent mêlés dans les mêmes cellules; dans deux cas, quelques cellules contenaient d'énormes granulations rouge violacé, de près de 2 microns, bourrant tout le cytoplasme.

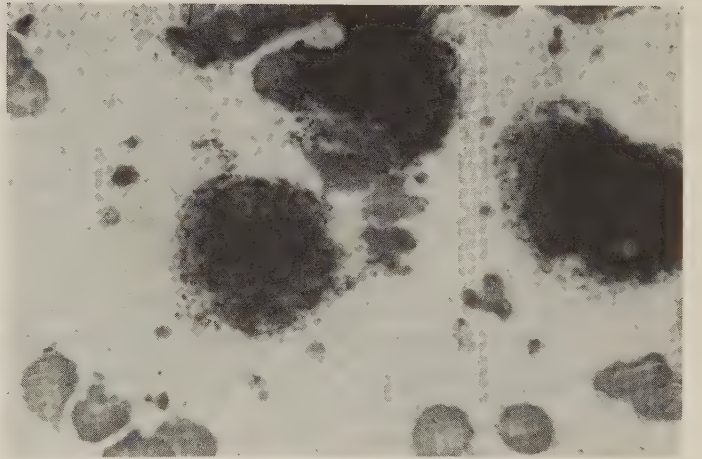
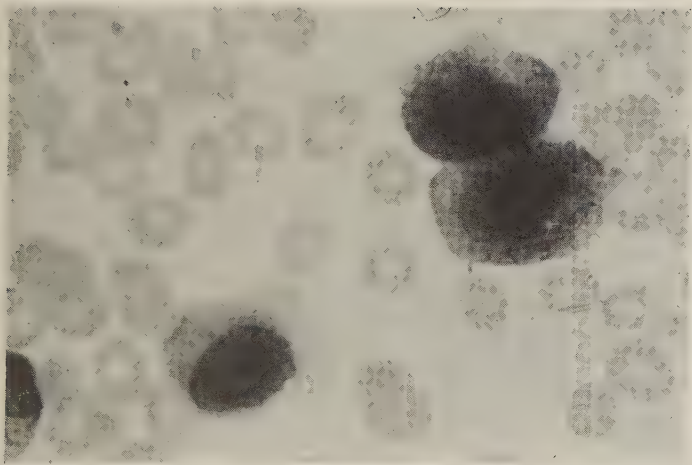
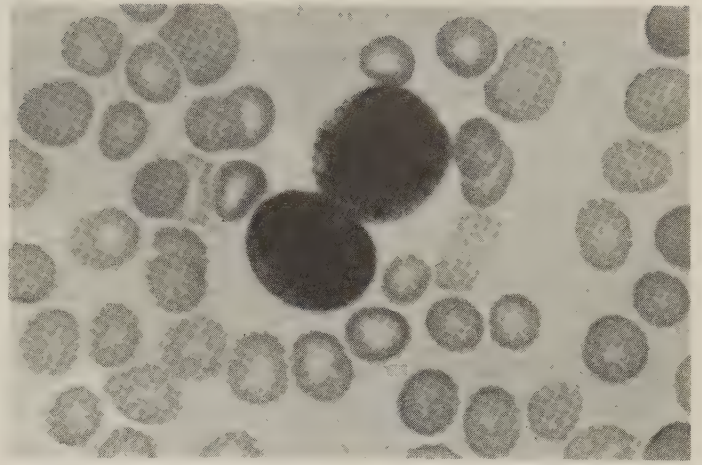
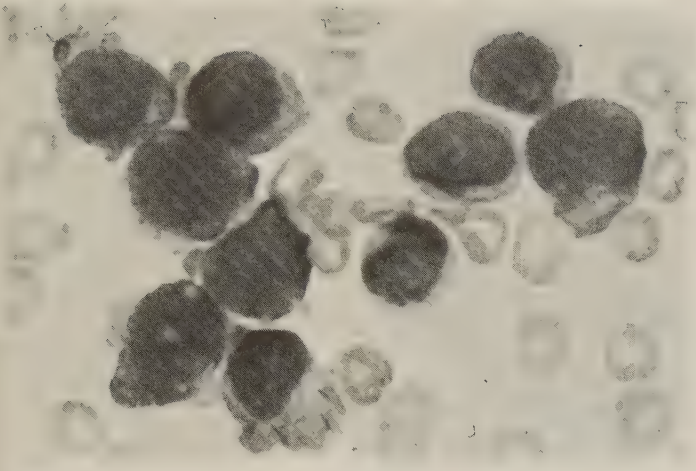
Certaines leucémies promyélocytaires ont des blastes à corps d'Auer, d'autres pas ou pratiquement pas. Ces blastes à corps d'Auer peuvent être quelquefois très nombreux et ont la particularité d'avoir de véritables fagots de ces bâtonnets qui sont ici particulièrement larges.

Cette dernière catégorie de blastes n'est pas observée dans d'autres types de leucémie.

Il nous semble que les formes avec de nombreuses cellules avec fagots de corps d'Auer ont eu un pronostic plus grave. Il y avait 7 cas de ce type, 5 sont décédés, 2 ont fait une rémission complète. Sur les trois rechutes, l'une d'elles avait de nombreux corps d'Auer alors qu'ils étaient rares sur la poussée initiale.

° ° °

A côté de ces blastes, traditionnellement qualifiés de "promyélocytes", on peut rencontrer un faible nombre d'hémo-blastes, peu granuleux, à rapport nucléocytoplasmique élevé et parfois même des blastes non granuleux. La proportion respective des différentes particularités (notamment la dystrophie nucléaire, la taille et l'importance des granulations, l'absence de basophilie), est très variable d'une cellule à l'autre, et d'une leucémie à l'autre. Certaines leucémies aigües promyélocytaires sont très dystrophiques, d'autres pratiquement pas, certaines ont une majorité de blastes à noyau petit et excentré, d'autres, au contraire, ont des cellules plus basophiles et immatures. Ce sont les très rares cas (4 dans cette série) où existe un nombre notable de blastes peu granuleux qui sont difficiles à ne pas méconnaître. On peut toutefois y parvenir en sachant que dans les autres variétés de leucémies aigües myéloblastiques, il n'y a jamais même en nombre réduit, d'éléments blastiques ayant les caractères très particuliers que nous avons énumérés; les myéloblastes, même très granuleux, de certaines leucémies aigües



Exemples de promyélocytes

myéloblastiques (ou de certaines transformations aigües de leucémie myéloïde chronique) ont toujours des grains azurophiles bien nets, laissant clairement voir la basophilie du cytoplasme.

•
• •

L'ETUDE CYTOCHIMIQUE

L'étude cytochimique de ces blastes montre une parenté certaine avec les promyélocytes. Ils possèdent une activité myéloperoxydase très forte, une forte positivité, mais variable d'un malade à l'autre, avec l'acétate de chloro-naphtol AS D; enfin, contrairement aux myéloblastes des leucémies aigües myéloblastiques, ils ont une très forte activité estérase non spécifique avec le naphtol AS-acétate comme substrat; cette activité n'est absolument pas inhibée par le fluorure de sodium. Cette étude n'a cependant aucun intérêt pour le diagnostic.

•
• •

En dehors de ces blastes très particuliers, la maturation myéloïde normale est très réduite. Il n'a pratiquement aucun mégacaryocyte et pratiquement pas de maturation granuleuse: on peut voir occasionnellement de rares métamyélocytes ou polynucléaires, presque toujours d'aspect pelgeroïde, avec des granulations anormales rappelant les promyélocytes.

La maturation érythroblastique, au contraire, est nettement réduite, mais est pratiquement toujours représentée sur les myélogrammes; on peut rencontrer quelques érythroblastes dans le sang.

Les autres cellules le plus fréquemment représentées sont quelques plasmocytes.

•
• •

LE SANG

Dans le sang périphérique, les blastes, en nombre variable, sont particulièrement difficiles à bien définir, les granulations, plus encore que sur les myélogrammes, ont tendance à cacher le noyau. Leur reconnaissance est néanmoins importante dans le cas où existe une leucopénie.

LES DESORDRES DE L'HEMOSTASE

Sur 31 malades, 28 ont eu une exploration de l'hémostase, 17 d'entre eux ont subi les examens standard : numération de plaquettes, dosage du fibrinogène, temps de thrombine, temps de Quick, dosage des facteurs du complexe prothrombique (V & VII) étude de la lyse des euglobulines, temps de saignement, temps de coagulation et rétraction du caillot.

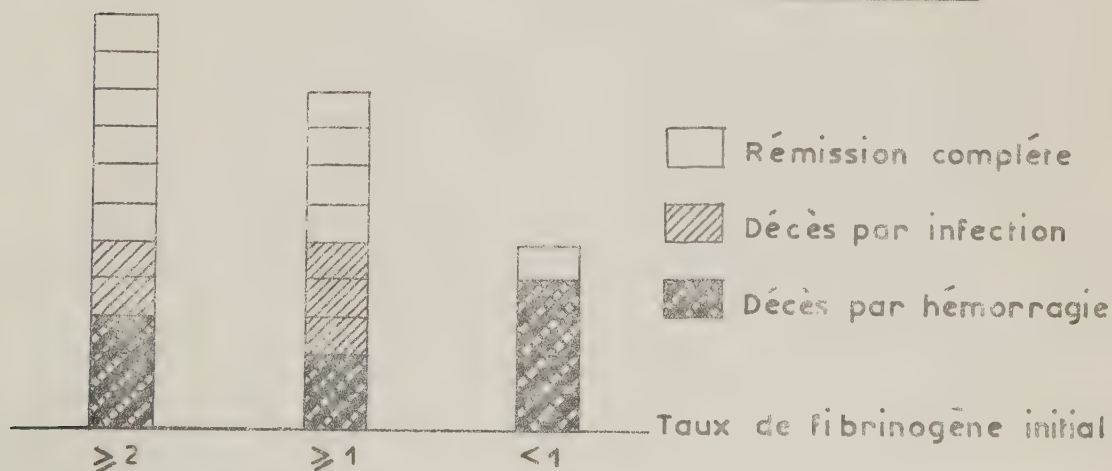
La recherche d'un syndrome de coagulation intra vasculaire par le dosage des produits de dégradation du fibrinogène et la mise en évidence des complexes solubles précipitables par la protamine et l'éthanol, a été faite d'une façon systématique chez 11 malades (dont 2 en rechute) (Voir les tableaux 2 et 3 aux pages 29 et 30).

7 d'entre eux explorés quotidiennement ont fait l'objet d'une étude plus particulièrement attentive par le Dr. LARRIEU.

Les données recueillies lors du bilan initial permettent de constater les faits suivants:

- La fibrinopénie est pratiquement constante (sauf 1 cas)
- Le taux du fibrinogène est à peu près régulièrement réparti entre 0,65 g. et 3,35 g.
- Le taux moyen du fibrinogène initial est variable. En effet, il est plus bas (1,35 g.) chez les malades morts de syndrome hémorragique, que chez les malades décédés de septicémie (1,60) et que chez les malades mis en rémission complète (1,95) (voir le graphique 5 ci-dessous)

GRAPHIQUE 5



- Le facteur V est presque toujours abaissé.
- La présence de complexes solubles et l'augmentation des produits de dégradation de la fibrine sont retrouvés chez 4 malades à l'entrée, mais c'est la répétition des dosages dans les jours précédant le traitement ou après son début qui a permis de démontrer l'existence d'une coagulation intra vasculaire non évidente au début.
- Le degré de la thrombopénie semble jouer un rôle dans l'importance et la gravité clinique des hémorragies. Le chiffre moyen des plaquettes du premier examen était de 35.000/mm³ pour des sujets morts d'hémorragies, 55.000/mm³ chez les autres.

C'est la conjonction d'une fibrinopénie importante et d'une thrombopénie marquée qui pourrait apporter le meilleur élément biologique pour apprécier la gravité clinique du syndrome hémorragique.

L'étude du taux du fibrinogène en fonction du nombre des promyélocytes du sang a été faite dans le groupe des malades hyperleucocytaires, une relation semble exister entre le nombre des promyélocytes circulant et l'abaissement du fibrinogène. (voir graphique 6 page 31).

BILAN D'HEMOSTASE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
MALADES AYANT EU UNE REMISSION COMPLETE

N°	Fibrinogène g/litre	Plaquettes /mm ³	P.D.F.	C.S.	Fact.de Coag.	Traitement	Cause du décès (Rechutes)
1	1,65	22.000			V		
4	1,25	20.000	38γ	+	↘ V ↘ VII+X		
6	2,65	25.000					
9	3,30	25.000			↘ V		
9 rechute	1,40	90.000	38γ	+	↘ V		Coma Hépatique
14	2	20.000			↘ V		
17	3	55.000	18,4γ	-	↘ V	Héparine	
18	1,80	30.000	32γ	-	↘ V	Héparine	
18 rechute	2,50	40.000	24,9γ	+		Héparine	Hémorragie
23	2,10	40.000					
27	1,10	65.000	↗		↘ V	Héparine	
29	2	30.000	19γ	+			
29 rechute	1	60.000	158γ	-			Hémorragie
30	0;60	60.000	204γ	+		Héparine	

TABLEAU 2

P.D.F.: Produit de dégradation de la fibrine
C.S. : Complexe soluble

**BILAN D'HEMOSTASE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC
MALADES N'AYANT PAS EU DE REMISSION COMPLETE**

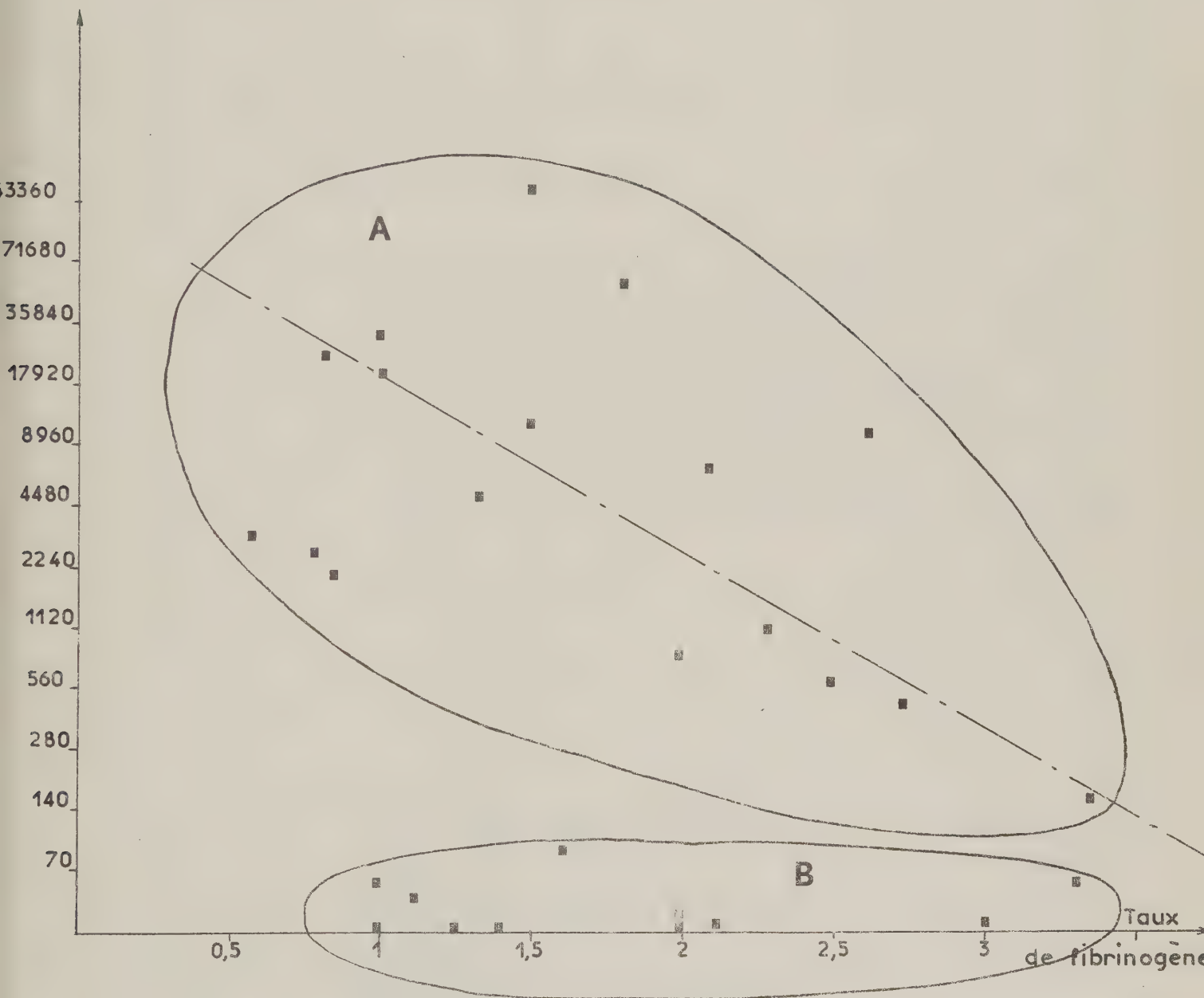
N°	Fibrinogène g/litre	Plaquettes /mm ³	P.D.F.	C.S.	Fact.de Coag.	Traitement	Cause du décès
MALADES MORTS D'HEMORRAGIE MENINGEE DANS LES 5 PREMIERS JOURS							
3	2.25	10.000			↘ V ↘ VII+X		Hémorragie
12	1,50	55.000					Hémorragie
19	0,65	25.000	150γ	+	↘ V ↘ VII+X	Héparine Plaquettes	Hémorragie
26	0,95	30.000	936γ	+			Hémorragie
28	5,40	50.000					Hémorragie
MALADES DECEDES AU DELA DU 6ème JOUR							
2	0,80	30.000			↘ VII+X		Hémorragie
5	2,60	15.000	140γ	+	↘ VII+X	Héparine	Hémorragie
7	1,35	25.000					Hémorragie
20					↘ V ↘ VII+X	Acideξ. Fibrinogène	Hémorragie
10	3,35	100.000			↘ VII+X		S. Infectieux
11	1,15	150.000					S. Infectieux
24	1,50	50.000					S. Infectieux
25	2	70.000				Héparine	S. Infectieux
15	0,80	60.000	38,4γ	+		Héparine	S. Infectieux + S. Hémorragique
21	2	80.000			↘ V		Décès brutal
22	1	40.000					Décès brutal
31	1	40.000	10,4γ	+			S. Infectieux

P.D.F.: Produit de dégradation de la fibrine
C.S. : Complexe soluble

TABLEAU 3

TAUX DE FIBRINOGENE EN FONCTION DU NOMBRE DES PROMYELOCYTES DANS LE SANG

Nombre de promyélocytes
par mm³ en log



GRAPHIQUE 6

THERAPEUTIQUE ET EVOLUTION

TRAITEMENT SPECIFIQUE

TRAITEMENT D'INDUCTION

THERAPEUTIQUE UTILISEE ET EVOLUTION

Sur les 31 cas de leucémies aigües promyélocytaires:

- 4 cas diagnostiqués de 1964 à 1966 ont été traités par une polychimiothérapie associant de façon variable:
Methyl G.A.G. - Cytosine - Arabinoside, Methotrexate
6 Mercaptopurine, prednisone.

Aucune rémission n'a été obtenue dans ce groupe, un seul malade a été mis en aplasie après 50 jours de traitement (tableau 4 ci-dessous)

MALADES NON TRAITES PAR LA RUBIDOMYCINE

N°	NATURE DU TRAITEMENT	Cause du décès
20	Methyl GAG, Cytosine Arabinoside Methotrexate, Purinethol	Hémorragie méningée
22	Methyl GAG, Cytosine Arabinoside Methotrexate, Purinethol	Décès brutal ?
7	Methyl GAG, Cytosine Arabinoside Purinethol (+ Rubidomycine)	Hémorragie méningée
25	Methyl GAG, Cytosine Arabinoside Purinethol	Septicémie

TABLEAU 4

- 27 cas ont été diagnostiqués de 1966 à janvier 1971 et traités en principe par la Rubidomycine, mais :

6 malades ont eu une évolution suraiguë : trois d'entre eux n'ont pu être traités faute de temps, les trois autres n'ont reçu qu'une seule injection de 2mg/kg (tableau 5 ci-dessous)

MALADES DECEDES DANS LES 5 JOURS QUI ONT SUIVI L'HOSPITALISATION

N°	Dose totale Rubidomycine par kilo	Nombre de jours	Dose moyenne en mg/kg/j	Cause du décès	Jour du décès
12	2 mg	1	2mg	Hémorragie	3ème
19	2 mg	1	2mg	Hémorragie	3ème
26	2 mg	1	2mg	Hémorragie	5ème
8	sans traitement			Hémorragie	1er
3	sans traitement			Hémorragie	3ème
28	sans traitement			Hémorragie	4ème

TABLEAU 5

2 autres malades, adressés par un service hospitalier de province à la consultation n'ont pas été suivis dans le service une fois le diagnostic porté et la thérapeutique conseillée.

Donc l'évolution sous traitement par la Rubidomycine ne peut être jugée que sur 19 cas. Les résultats obtenus sont les suivants :

- 11 rémissions complètes ont été obtenues.
- 8 malades sont décédés : 5 pendant la période aplasique avec une durée de vie moyenne de 18 jours, les trois autres sont morts avec une blastose peu modifiée, leur durée de vie étant respectivement de 4, 18 et 40 jours.
(voir aux pages suivantes les tableaux 6 et 7)

MALADES TRAITES PAR LA RUBIDOMYCINE
REMISSIONS OBTENUES

MALADES ACTUELLEMENT EN REMISSION

N°	Dose totale Rubidomycine par kilo	Nombre de jours	Dose moyenne en mg/kg/j	Durée actuelle de la rémission
1	11mg	20	0,55mg	48 mois
4	14mg	12	1,16mg	9 "
6	8mg	4	2mg	31 "
14	10mg	8	1,25mg	19 "
17	10mg	5	2mg	12 "
23	12mg	6	2mg	42 "
27	14mg	7	2mg	14 "
30	10mg	9	1,1mg	14 "

RECHUTES APRES REMISSION COMPLETE

N°	Dose totale Rubidomycine par kilo	Nombre de jours	Dose moyenne en mg/kg/j	Durée de la rémission	Cause du décès
9	6 mg	3	2 mg	18 mois	Coma hépatique
18	18 mg	27	0,64 mg	11 "	Hémorragie
29	8 mg	4	2 mg	7 "	"

TABLEAU 6

MALADES DECEDES
TRAITEMENT PAR LA RUBIDOMYCINE

N°	Dose totale Rubidomycine par kilo	Nombre de jours	Dose moyenne en mg/kg/j	Cause du décès	Délai de survie
A P L A S I E N O N O B T E N U E					
5	6 mg	3	2 mg	Hémorragie	4
15	16 mg	30	0,53 mg	"	40
21	12 mg	14	0,85 mg	Décès brutal	18
A P L A S I E O B T E N U E					
2	6 mg	3	2 mg	Hémorragie	14
10	6 mg	3	2 mg	Synd. infectieux	24
11	4 mg	3	1,3 mg	"	9
24	8 mg	5	1,8 mg	"	20
31	12 mg	6	2 mg	"	18

TABLEAU 7

**INFLUENCE DES DOSES ET DU MODE DE PRESCRIPTION
DE LA RUBIDOMYCINE**

L'étude des doses de Rubidomycine prescrites permet de constater que :

- les malades décédés en aplasie ou sans que l'aplasie ait été obtenue, ont reçu respectivement une dose moyenne de rubidomycine de 7,2 mg/kg (avec des extrêmes de 4 à 12 mg/kg) et de 11 mg/kg (avec des extrêmes de 6 à 16 mg/kg) exception faite de 3 malades morts le jour de la première injection. (voir tableau 8 à la page suivante).

MALADES DECEDES TRAITES PAR LA RUBIDOMYCINE

A P L A S I E O B T E N U E				A P L A S I E N O N O B T E N U E			
N°	Dose totale Rubidomycine Mg/kg	Nombre de jours de traitement	Dose moyenne Rubidomycine	N°	Dose totale Rubidomycine Mg/kg	Nombre de jours de traitement	Dose moyenne Rubidomycine
2	6	3	2	5	6	3	2
10	6	3	2	15	16	30	0,53
11	4	3	1,3	21	12	14	0,85
24	8	5	1,8				
31	12	6	2				
	Moyenne 7,2		Moyenne 1,83		Moyenne 11,3		Moyenne 1,12
				12	2	1	2
				19	2	1	2
				26	2	1	2

TABLEAU 8

- les malades mis en rémission complète ont reçu une dose moyenne de 11 mg/kg (avec des extrêmes de 6 à 18 mg).

Si on examine la dose moyenne de Rubidomycine/kg/jour pendant la période de prescription, on obtient un chiffre moyen de 1,12 mg/kg/jour dans les cas où l'aplasie n'a pas été obtenue, de 1,83/kg/jour dans les cas où les malades sont morts en aplasie et de 1,50 mg/kg/jour dans les cas où la rémission a été obtenue. (voir le tableau 8 ci-dessus et le tableau 9 à la page suivante).

MALADES TRAITES PAR LA RUBIDOMYCINE
EN REMISSION COMPLETE OU AYANT EU
UNE REMISSION COMPLETE LONGUE

N°	Dose totale Rubidomycine par kilo	Nombre de jours	Dose moyenne en mg/kg/j
1	11	20	0,55 mg
4	14	12	1,16 mg
6	8	4	2 mg
14	10	8	1,25 mg
17	10	5	2 mg
23	12	6	2 mg
27	14 +Asparaginase	7	2 mg
30	10	9	1,1 mg
9	6	3	2 mg
18	18	27	0,64 mg
29	8	4	2 mg
Moyenne	11,72		1,51

TABLEAU 9

L'interprétation de ces chiffres moyens est assez incertaine, cependant il semble clair que l'aplasie est plus facilement obtenue par la prescription de doses de 2mg/kg de Rubidomycine rapprochées les unes des autres, plutôt que par un traitement plus espacé ou avec des doses plus faibles.

Ceci est assez bien visible si on établit la moyenne des délais écoulés à partir du début du traitement jusqu'à l'aplasie; 10 jours de délai pour un rythme de 2mg/kg/jour, 11,6 jours pour un rythme de 1,1 à 1,25 mg/kg/jour et enfin 20 jours pour un rythme de 0,55 à 0,64 mg/kg/jour (tableau 10 à la pagesuivante).

MALADES EN REMISSION COMPLETE

N°	Dose totale Rubidomycine par kilo	Nombre de jours	Dose moyenne en mg/kg/j	A P L A S I E	
				Délai à partir du traitement	Durée en jours
6	8	4	2 mg	12	12
17	10	5	2 mg	8	7
23	12	6	2 mg	7	9
9	6	3	2 mg	8	7
29	8	4	2 mg	12	7
27	14	7	2 mg	13	6
Moyennes pour les malades ayant reçu une dose de 2 mg				10	8
4	14	12	1,16 mg	14	15
14	10	8	1,25 mg	12	9
30	10	9	1,1 mg	9	13
Moyennes pour les malades ayant reçu une dose de 1,1 à 1,25 mg				11,6	12,3
1	11	20	0,55 mg	21	10
18	18	27	0,64 mg	20	16
Moyennes pour les malades ayant reçu une dose inférieure à 1 mg				20,5	13

TABLEAU 10

La durée de l'aplasie ne peut être analysée que pour les malades mis en rémission. Elle est comprise entre 6 et 16 jours et il ne semble pas y avoir une relation particulière entre le délai de l'obtention de l'aplasie et sa durée. Par contre, la dose journalière de Rubidomycine influe sur la durée moyenne de l'aplasie. En prenant les trois groupes de malades précédents: pour les doses moyennes de 2mg/kg/jour, la durée moyenne de l'aplasie est de 8 jours, pour les doses de 1,1 à 1,25 mg/kg/jour et pour le groupe de 0,55 à 0,64 mg/kg/jour, elle est de 12,6 jours (tableau 10 page précédente).

EVOLUTION DES DESORDRES DE L'HEMOSTASE SOUS L'INFLUENCE DU TRAITEMENT

Les séquences thérapeutiques et le rythme de la surveillance biologique ont été assez variables d'un malade à l'autre; il est assez difficile de discerner la responsabilité des différents traitements et de l'évolution spontanée dans les changements des anomalies de l'hémostase.

Une première constatation importante peut être faite : sauf dans un cas, aucune aggravation nette de la fibrinopénie ne s'est produite une fois l'aplasie thérapeutique obtenue. L'aplasie médullaire thérapeutique coïncide avec une remontée du taux du fibrinogène, aussi bien si cette aplasie est suivie de rémission que si elle se termine par le décès (voir graphiques des annexes IV A et IV C). De même, que le malade ait reçu ou non de l'héparine (voir graphique de l'annexe IV B), le fibrinogène remonte dans la mesure où l'aplasie est obtenue.

Si, par contre, on étudie le taux du fibrinogène des malades ayant reçu de l'héparine, sans toutefois avoir été mis en aplasie par la chimiothérapie (voir graphique de l'annexe IV D), on observe également une correction de la fibrinopénie; mais dans deux observations où l'évolution a été suffisamment longue avant la mort, cette fibrinopénie s'est reproduite (voir graphique de l'annexe IV D) dans un des cas, l'héparinothérapie a été brève, dans l'autre cas par contre, la baisse secondaire du fibrinogène est apparue, le traitement par l'héparine étant maintenu. Dans deux observations, un abaissement du fibrinogène et l'augmentation très nette des complexes solubles apparaissent pendant la prescription de Rubidomycine, puis le taux du fibrinogène s'élève secondairement. On ne peut cependant pas attribuer cette

aggravation avec certitude à la chimiothérapie car, dans d'autres cas, le même phénomène survient sans liaison avec elle.

Sous chimiothérapie, simultanément à la remontée habituelle du fibrinogène survient très souvent une accentuation de la thrombopénie (phénomène observé dans 8 cas).

L'irrégularité dans l'emploi des transfusions de culot plaquettaire ne permet pas de dire facilement quelle est leur importance vis à vis des modifications des chiffres plaquettaires : cependant chez les malades ayant reçu précocement des culots plaquettaires et des transfusions de sang frais, cette accentuation de la thrombopénie paraît moins importante ou même absente. L'action de ces transfusions sur les symptômes hémorragiques cliniques est très nette.

L'héparine a été employée chez 10 malades (dont un en rechute). La fibrinopénie ne semble pas avoir été mieux corrigée que dans le groupe de malades ayant reçu une chimiothérapie sans recevoir d'héparine. Il ne paraît pas démontré que l'héparine ait eu un caractère clinique aggravant, sauf peut être dans un cas où une hémorragie digestive fatale s'est ébauchée sous héparinothérapie.

CAUSE DES DECES

Un grand syndrome hémorragique, une hémorragie cérébro-méningée, des complications septiques sont essentiellement les causes de décès des malades atteints de leucémie aigüe promyélocytaire. Cependant la mort survient dans un tableau différent selon le stade de la maladie et les thérapeutiques utilisées.

En effet:

- les 6 malades dont la survie n'a pas excédé 5 jours à partir de leur hospitalisation et qui n'ont donc pas ou peu été traités (tableau 5)

- les 6 malades pour lesquels la thérapeutique a été inefficace (polychimiothérapie ou rubidomycine)

sont morts de syndrome hémorragique, sauf 2 dont le décès brutal n'a pu être expliqué (tableau 4 et tableau 7). Ce syndrome hémorragique se manifestait par une hémorragie cérébro-méningée dans les 2/3 des cas, par des hémorragies diffuses pour le tiers restant.

Par contre, dans le groupe des malades décédés en aplasie, 1 seul malade sur 6 est mort d'hémorragie cérébro-méningée. Les autres sont décédés de complications septiques.

D'autre part, sur ces 13 décès par hémorragie, 5 sont survenus chez des malades recevant de l'héparine.

TRAITEMENT D'ENTRETIEN ET RECHUTES

Sur les 11 malades traités par la Rubidomycine et mis en rémission, 8 d'entre eux sont encore en vie.

Ces rémissions, dont la plus longue au 1^{er} janvier 1971 est de 48 mois, n'ont été entrecoupées d'aucune rechute.

Trois malades ont rechuté respectivement au bout de 7, 11 et 18 mois. Leur rémission s'est terminée par une rechute rapidement fatale.

Un traitement d'entretien a été prescrit à 11 malades, associant methotrexate et 6 mercaptopurine. 9 d'entre eux ont subi, en plus, des traitements de réinduction utilisant la Rubidomycine, dans tous les cas, associée selon les malades au Méthyl GAG, ou au Methotrexate ou aux deux médicaments.

Parmi les malades ayant rechuté figure un des deux cas n'ayant pas eu de réinduction.

Le tableau clinique et hématologique des rechutes a été sensiblement le même que celui du début de la maladie; réapparition de signes infectieux et hémorragiques dans 2 cas, découverte de surveillance avant les manifestations cliniques dans 1 cas.

- L'hémogramme de chacun des trois malades révélait une
- thrombopénie pour deux d'entre eux (40.000 et 60.000 plaq/mm³)
 - une thrombocytose à 150.000 plaq/mm³) pour le 3^{ème},
 - une leucocytose variable 400 , 300 et 24.000 globules blancs/mm³)

Dans les trois observations, la moelle très riche était envahie à 95 % par des cellules blastiques. Les troubles de l'hémostase sont apparus dès le début de la rechute et se sont aggravés lors de l'évolution. La fibrinopénie inférieure à 1,50 g/l, la présence de complexes solubles et l'augmentation des P.D.F. étaient témoins d'une coagulation intra vasculaire.

Deux malades sont morts d'hémorragie, le premier d'hémorragie cérébro-méningée sans avoir reçu de traitement, le second de syndrômes hémorragiques diffus au bout de 13 jours, après avoir reçu une chimiothérapie (22.050) et de l'héparine.

Le troisième malade a eu une survie de plus d'un mois sous chimiothérapie, sans obtention d'aplasie. Ce malade, cirrhotique, est mort de coma hépatique.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Comme pour les autres types de leucémie aigüe, le risque d'une aplasie myéloïde rapide ne peut être pris qu'à la condition de pouvoir réduire au maximum les complications de cette aplasie. L'emploi de transfusions de globules blancs, l'usage d'une association synergique d'antibiotiques à large spectre et à fortes doses permet de contrôler fréquemment les complications septiques.

Le traitement symptomatique du syndrome hémorragique est beaucoup plus délicat: en effet, le risque hémorragique dans ce type de leucémie aigüe n'est pas entièrement lié à la thrombocytopénie et à son degré, mais à une hypofibrinémie importante dont la cause a été longtemps discutée: syndrome de coagulation intra-vasculaire et fibrinolyse ou l'association des deux mécanismes, ceci explique la difficulté thérapeutique.

Dans cette étude, tous les malades ont reçu des transfusions de sang frais et de plaquettes. Une héparinothérapie a été tentée chez 10 malades associée à des transfusions de culots plaquet-taires.

Un seul malade a reçu de l'acide epsilon amino caproïque et du fibrinogène.

DISCUSSION

Le caractère suraigu de l'évolution spontanée de la leucémie aigüe promyélocytaire est certainement le fait le plus remarquable de cette affection (2). C'est la constance de cette extrême gravité qui a poussé les hématologistes à l'isoler du cadre général des leucémies aigües myéloblastiques (2 - 6 - 3).

En effet, à un type cellulaire particulier reconnaissable, correspond toujours une gravité clinique très grande.

La première étude d'ensemble portant sur 20 observations par J. BERNARD, G. MATHE et Coll. en 1959, donnait une médiane de survie inférieure à deux semaines (2).

Cette gravité clinique est attribuée au syndrome hémorragique; depuis les premières observations, sa traduction biologique la plus évidente est une hypofibrinémie dont la fréquence est nettement plus grande que dans les autres types de leucémies aigües (9 - 18). Cette hypofibrinémie a d'abord été interprétée comme le témoin d'une fibrinolyse (9 - 18 - 2); ce mécanisme a ensuite été nié (32 - 21) et actuellement l'hypofibrinémie est rattachée à une consommation du fibrinogène et des facteurs de l'hémostase, dans un processus de coagulation intra vasculaire, en particulier depuis le travail de ROSENTHAL en 1963: sur 17 observations, cet auteur ne peut démontrer aucune fibrinolyse (31). Dans le même sens, l'inefficacité de l'acide epsilon-aminocaproïque est constatée (32).

En fait, plusieurs observations tendent à prouver (30 - 34), que les deux mécanismes peuvent être en cause, se succédant l'un l'autre dans le temps à des intervalles très rapprochés; tout se passant alors comme si la coagulation intra-vasculaire déclenchait la fibrinolyse et vice-versa (34 - 35 - 10)

L'origine de ce phénomène reste mal connue, le rôle des leucocytes pathologiques a été invoqué (29 - 10); la libération par les cellules de substances à activité thromboplastique ou fibrinolytique entraînerait alors, soit une activation du système fibrinolytique, soit l'initiation de la coagulation intra-vasculaire. Les variations rapides et apparemment contradictoires des résultats des examens biologiques, expliquent la difficulté existante pour connaître le mécanisme prédominant en cause (29). Cette incertitude explique les hésitations qui demeurent pour l'emploi de thérapeutiques telles que l'héparine. De nombreuses observations toutefois ont nettement démontré l'efficacité du traitement par l'héparine, sur le taux du fibrinogène (34 - 35 - 15). Cependant, depuis un cas de ROSENTHAL et d'autres observations ultérieures, il a été démontré que la rémission hématologique s'accompagnait d'une correction de la fibrinopénie, alors que la correction de la fibrinopénie par l'héparine n'était que temporaire si l'aplasie n'était pas obtenue (24 - 30).

Le fait que le syndrome de coagulation intra vasculaire et la fibrinopénie ne disparaissent que lorsque la rémission est obtenue (16) est peut être le meilleur argument pour penser que les cellules myéloïdes anormales ont un rôle direct dans l'activation d'une coagulation intra vasculaire ou le déclenchement d'un mécanisme de fibrinolyse.

L'étude de nos observations confirme le point de vue et le précise. C'est l'obtention de l'aplasie médullaire, plus que le retour de la moelle à la normale, qui correspond dans le temps, à une correction du fibrinogène. Comme nous l'avons vu, aucune baisse importante du fibrinogène n'apparaît, une fois l'aplasie obtenue, sauf dans un cas (N° 17) où une coagulation intra vasculaire semble être liée à la survenue d'un état séptémique.

Lorsque le traitement par la Rubidomycine est bien conduit, à la dose de 2 mg/kilo/jour pendant 4 à 6 jours, l'obtention de l'aplasie et la correction simultanée de la fibrinopénie sont très rapides, si bien que dans nos observations, il ne semble pas y avoir d'avantages cliniques évidents à l'emploi de l'héparine dans ces conditions. L'aggravation fréquente, pendant le début du traitement, d'une thrombopénie déjà existante, incite peu par ailleurs à faire une héparinothérapie chez ces malades

constamment et souvent profondément thrombopéniques. L'emploi précoce et en quantité convenable de culots plaquettaires paraît la meilleure attitude dans cette période d'induction thérapeutique, et dans les cas où cette attitude a été adoptée, si les chiffres plaquettaires ne s'en ressentent pas toujours, l'amélioration clinique du syndrome hémorragique a été nette.

L'analyse du traitement par la Rubidomycine est très claire à cet égard: sur 17 aplasies obtenues, un seul malade est mort d'hémorragie en période aplasique. Par ailleurs, en dehors d'un malade traité par 2mg/kilo/jour et mort au 3ème jour du traitement, les deux cas où la Rubidomycine a été employée sans succès, étaient ceux pour lesquels les doses utilisées avaient été minimales et espacées, laissant une longue période d'évolution traitée, avec une moelle encore blastique: dans ces cas, la mort a été due à un syndrome hémorragique.

C'est - à un cas près - parmi les malades ayant une moelle encore blastique que l'on trouve tous les décès par hémorragie, et ceci que les malades soient morts avant toute thérapeutique, qu'ils soient morts après la première injection de Rubidomycine, ou qu'ils aient reçu un traitement suffisant mais inefficace. Les chimiothérapies ont pu être inefficaces, soit du fait du type même des drogues, soit de leur mode de prescription: c'est le cas des malades traités par polychimiothérapie, ou bien par la Rubidomycine si celle-ci a été prescrite à des doses trop faibles ou trop espacées.

L'analyse du rythme des prescriptions utiles montre qu'il faut se tenir dans la zone située entre 1,5 et 2mg/kilo/jour et atteindre une dose minimale de 6 mg/kilo et en moyenne 11 mg/kilo, c'est à dire 5 à 6 injections.

En pratique, on peut donc commencer de parti pris par trois injections successives journalières de 2mg/kilo et faire un premier contrôle médullaire pour pouvoir continuer sans perdre plus de 24 à 48 heures, en faisant 2 nouvelles injections si la moelle est encore blastique avec une richesse cellulaire importante. Un deuxième contrôle un ou deux jours après la dernière injection confirmera en principe l'aplasie. Si la moelle est encore blastique avec une richesse cellulaire appréciable, il sera nécessaire de contrôler un autre secteur 2 à 3 jours plus tard, plutôt que de

continuer immédiatement la Rubidomycine. Si la moelle est encore blastique à ce moment, il faut terminer par 1 ou 2 nouvelles injections de Rubidomycine à 2 mg/kilo.

L'expérience nous a montré que la rapidité avec laquelle les injections de Rubidomycine sont faites est une des clés du succès thérapeutique.

Une bonne partie de l'indication thérapeutique tient à l'interprétation de ces myélogrammes de surveillance. Il y a souvent ici une difficulté technique: nous avons régulièrement remarqué que dans les leucémies aiguës promyélocytaires, le prélèvement coagulait en masse dans la seringue; ce phénomène qui n'est qu'une particularité gênante lors de l'examen diagnostique, n'empêche pas alors d'avoir des frottis convenables; par contre, quand la moelle est plus pauvre mais encore blastique, on risque d'avoir de faux étalements très pauvres et de croire prématurément à l'aplasie, ceci faisant interrompre temporairement le traitement et apportant un retard à sa poursuite.

L'étude retrospective des dossiers cliniques et de nos prélèvements nous a montré que nous nous étions laissé prendre 4 fois à cet artifice. Dans cette affection où l'évolution spontanée se compte en jours plutôt qu'en semaines lorsque la moelle demeure blastique, une telle erreur peut être lourde de conséquences; aussi conseillons-nous d'assurer la constatation de l'aplasie par l'étude de deux territoires (observation n° 15 de l'annexe IV D montre ce type d'erreur assez certainement responsable de l'évolution défavorable). Une autre difficulté cytologique est à signaler: dans les moelles très pauvres, de la période aplasique demeure toujours quelques promyélocytes atypiques très bien reconnaissables; on en trouve d'ailleurs encore quelques uns au sein même des moelles de rémission pendant quelques semaines, puis ils disparaissent (16); ce fait doit être connu pour qu'il ne lui soit pas donné une interprétation défavorable.

Dans l'étude de J. BERNARD et Coll. 1959 (2), plus de la moitié des malades étaient morts au bout de 2 semaines d'évolution clinique, c'est à dire que le traitement doit être entrepris avec un véritable caractère d'extrême urgence. Les précautions que l'on doit habituellement prendre dans la plupart des autres leucémies aiguës peuvent être omises. En effet, la cure de diurèse et d'alcalinisation qui est nécessaire dans les formes hyperleucocytaires et tumorales pour éviter les précipitations

d'urates lors de la lyse cellulaire, est en général superflue dans ces affections le plus souvent peu leucocytaires ou leucopéniques. Six de nos malades sont morts avant le 5e jour; pour 3 d'entre eux, aucun geste thérapeutique n'avait été fait. Compte tenu des 4 à 5 jours nécessaires pour l'action de la Rubidomycine, et si l'on se réfère à la rapidité évolutive spontanée, on peut penser que si le traitement avait été entrepris avec une semaine de retard dans toutes nos observations, environ 15 malades seraient morts dans les mêmes conditions dans les premiers 15 jours. Notre opinion actuelle est qu'il faut commencer le traitement le jour même du diagnostic.

Tout ce qui précède ne prend son importance qu'en regard du changement révolutionnaire que le traitement bien conduit par la Rubidomycine a entraîné pour la leucémie aigüe promyélocytaire: de la plus grave de toutes les leucémies aigües, elle en a fait la leucémie aigüe granuleuse dont l'évolution est actuellement la meilleure.

En effet, les 19 malades ayant reçu un traitement par Rubidomycine dont l'effet peut être jugé, 16 d'entre eux ont été mis en aplasie et 11 d'entre eux ont fait une rémission, soit environ 57 %. Mais c'est surtout la qualité et la longueur de ces rémissions qui les séparent totalement du lot des autres leucémies aigües granuleuses : 3 malades dont la rémission atteignait 18 mois, 11 mois, 7 mois ont rechuté et sont décédés à cette première rechute. Toutes les autres rémissions actuellement persistantes sont d'une seule tenue sans rechute intermédiaire, sans localisation extrahématopoïétique intercurrente.

Tous ces malades ont des traitements d'entretien et des réinductions pour la plupart. Les malades qui ont rechuté ne semblent pas avoir eu une histoire clinique, biologique et thérapeutique différente des autres cas.

Si on analyse tous les cas exploitables de cette étude (29 cas), on voit que la Rubidomycine a donné de bien meilleurs résultats que les autres thérapeutiques. En dehors de deux observations où la Rubidomycine n'a pas été prescrite au rythme qui nous paraît maintenant convenable, il faut bien remarquer que l'impossibilité d'obtenir l'aplasie ne paraît due qu'au fait que la tentative de traitement a été prise de vitesse par l'évolution spontanée : trois décès avant le traitement, 3 décès au premier jour de traitement, 1 décès au 3e jour de traitement. On peut

donc penser qu'il n'y a aucune résistance cellulaire des leucémies promyélocytaires à un traitement bien mené par la Rubidomycine. Tout l'effort est à faire porter sur la rapidité de mise en oeuvre du traitement et à la prévention du syndrome hémorragique responsable de toutes ces morts précoces.

A ce propos, la révision de ces dossiers n'apporte pas d'arguments clairs montrant une utilité clinique pour l'emploi de l'héparine. Sa nocivité, au moins dans un cas, a d'autre part paru certaine.

Dans le doute, la meilleure attitude pratique paraît actuellement la mise en oeuvre très rapide du traitement par Rubidomycine à 2 mg/kilo/jour et l'emploi en quantité efficace de transfusions de culots plaquettaires, lorsqu'existe un syndrome hémorragique avec hémorragies extériorisées (hémorragie digestive, hématurie, métrorragie) ou lorsque le taux des plaquettes est très bas.

C'est la conjonction d'un fibrinogène très bas (en dessous d'un gramme) et d'une thrombopénie importante (moins de 20.000) qui indique un pronostic immédiat très alarmant. Cependant, dans cette éventualité, l'attitude que nous venons de de décrire paraît pour le résultat clinique la meilleure.

ANNEXES

ANNEXE I - FEUILLE DE DEPOUILLEMENT

ANNEXE II - FEUILLE DE DEPOUILLEMENT

ANNEXE III - ESSAI DE CLASSIFICATION CELLULAIRE

ANNEXE IV - EXEMPLES D'OBSERVATIONS CLINIQUES

DATES		CLINIQUE		HEMATO		THERAPEUTIQUE	
1 ^{er} symptôme :		Type du 1 ^{er} symptôme		Δg PML précisée non précisée		Avant le Δg :	
1 ^{er} symptôme Δg :		Type du 1 ^{er} symptôme Δg				Spécifique : Protocole	
Δg de la LA :				Sang GB PN Hb Moelle richesse granuleux méga Hémostase Fibrine P.D.F.		Rubido seule du Σ hémorragique : Transf. Hémoca. Fibrinogène Héparine Associée :	
1 ^{er} examen Hemato dans le service :							
de l'hospitalisation :							
de début du traitement :		Tableau clinique : Foie Gangl. Rate Peau Σ hémorragique : F.O.		Blastes Erythro Fibrinolyse			
de l'apparition d'un Σ hémorragique ayant entraîné le D.C. :							
de l'aplasie : délai durée		Type de complications :		Hémostase Hémostase		Dose totale de Rubido : Rythme des injections :	
de la R.C. : délai durée						Entretien Reinduction Rythme	
de la rechute		Type de symptôme		Sang GB PN Hb Moelle richesse granuleux méga Hémostase		Protocole lors de la rechute Dose de Rubido :	
Aplasia : délai durée							

G.B.

ANNEXE II

Richesse
médullaire

Blastose
médullaire

Plaquettes

Fibrinogène

Temps de
Thrombine

Quiek

Temps de
Coagulation

Euglobines

Protomine

Ethanol

P.D.F. Mersky
Staph

Facteur de 12 II

Coagulation VII

B.H.

Hémorragies

Transf { Sang
Sang { G.B.
Plaquettes

Chimiothérapie

Héparine

Fibrinogène

Cortancyl.

N°	Taille	Basophilie	Rapport n/c	Dystrophies	Granulations	Corps d'Auer
2	1	2	2	2	B - 2	3
8	1	0	2	3	A - 1	0
15	1	0	2	3	A - 1	0
26	1	2	2	1	A - 3	3
1	2	0 ± 1	2	1	B - 2	+ 1
7	2	0	2	1	C - 3	2
9	2	0 + 1	2	1	C - 3	1
11	2	0	2 + 3	1	B - 3	2
12	2	0	2 + 3	± 1	B - 3	2
13	2	1	1	0	B - 2	0
17	2	1	2	1	B - 2	1
18	2	2	2 ± 3	2	B - 2	1
19	2	1	2	1	C - 3	0
29	2	1	1 + 2	1	C - 2	2
4	3	3	2 + 3	2	C - 1	1
5	3	3	1	1	C - 1	2
27	3	2	3 ± 2	± 1	A - 3	2

Taille

petit 1
moyen 2
grand 3

Basophilie

Absence 0
peu 1
basophile 2
très basophile 3

Rapport n/c

élevé 1
peu 2
bas 3

Dystrophies

absence 0
peu 1
dystrophique 2
très dystrophique 3

Granulations

A extrêmement fines 1 - 2 - 3
B fines - très fines 1 - 2 - 3
C moyennes

Corps d'Auer

0 1/10.000 au max.
1 rares
2 quelques
3 assez nombreux
4 très nombreux

A N N E X E IV

On trouvera dans les pages suivantes :

- les graphiques représentant l'évolution journalière du taux de fibrinogène et de la thrombocytose.
- les observations cliniques correspondant aux 4 catégories de malades classés selon l'évolution de la maladie et la thérapeutique prescrite.

ANNEXE IV A

- exemple d'observations : Rémission obtenue; traitement comportant Rubidomycine et Héparine

ANNEXE IV B

- exemple d'observations : Rémission obtenue; traitement comportant de la Rubidomycine sans héparinothérapie

ANNEXE IV C

- exemple d'observations : Rémission non obtenue avec ou sans aplasie. Traitement par Rubidomycine ou polychimiothérapie sans héparinothérapie.

ANNEXE IV D

- exemple d'observations : Rémission non obtenue, pas d'aplasie. Traitement ayant comporté une héparinothérapie.
-

REMISSION OBTENUE.
TRAITEMENT COMPORTANT
RUBIDOMYCINE ET HEPARINE

LEGENDE DES GRAPHIQUES

r Rubidomycine

a L. Asparaginase

p Transfusion de plaquettes

h Héparine

f Perfusion de fibrinogène

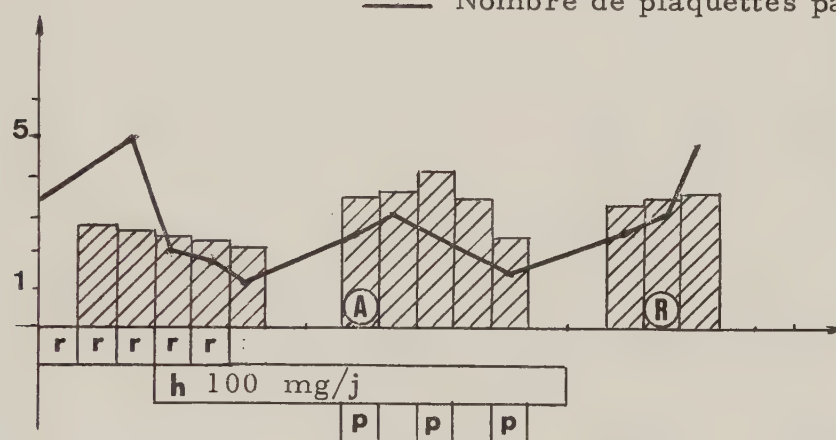
▨ Taux de fibrinogène

(A) Aplasie

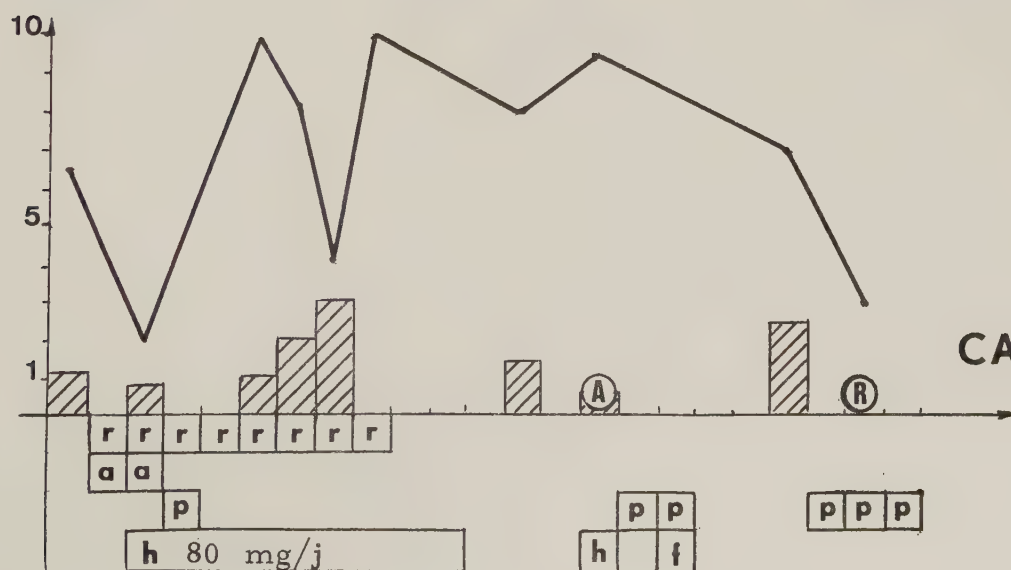
(R) Rémission

(D) Décès

— Nombre de plaquettes par mm^3 (en 10 000)



CAS 17



CAS 27

OBSERVATIONS CLINIQUES CORRESPONDANT
AUX GRAPHIQUES DE L'ANNEXE IV A

CAS N° 17

- Mme M... 43 ans, est hospitalisée dans le service le 3 décembre 1969 pour leucémie aigüe promyélocytaire.
- La maladie débute en novembre 1968 par des ecchymoses, des gingivorragies, mais c'est une asthénie croissante qui la révèle en janvier 1969.
- A l'entrée :
Il existe une pancytopénie périphérique, le myélogramme confirme le diagnostic en montrant 94 % de promyélocytes dans une moelle riche.
Le fibrinogène est à 3g/l. La recherche des complexes solubles est négative. Les P.D.F. sont à 18,4.
Cliniquement, il n'y a pas d'hypertrophie des organes hématopoïétiques.
- Le traitement par la Rubidomycine est commencé le 7 décembre à la dose de 2 mg/kg.
Après deux injections de Rubidomycine, les P.D.F. sont à 222γ, le facteur V à 37 %. Malgré l'absence de complexes solubles, une coagulation intra-vasculaire était évoquée et un traitement par l'héparine 100 mg/j commencé le 10 décembre. Les P.D.F. et le fibrinogène redeviennent normaux.
- Le 15 décembre, la malade est en aplasie, une septicémie à colibacilles complique cette période. Simultanément, on assiste à une augmentation des P.D.F. et à l'apparition d'un syndrome hémorragique.
Sous antibiothérapie, transfusions de sang, de plaquettes et de globules blancs, tout rentre dans l'ordre.
- La malade est en rémission le 23 décembre.
- Un traitement d'entretien par purinethol et methotrexate est entrepris, entrecoupé de réinductions par la Rubidomycine et le méthyl GAG.
- La malade est actuellement toujours en rémission.

CAS N° 27

- Michel C... jeune garçon de 8 ans, est hospitalisé dans le service le 24 septembre 1969 pour leucémie aigüe à promyélocytes.
- La maladie débute vers le 10 septembre par une asthénie et un syndrome fébrile. L'enfant est alors hospitalisé à Pointe-à-Pitre où l'on découvre une grande hyperleucocytose et une moelle envahie à 83 % par des cellules blastiques. Il est adressé dans le service.
- A l'entrée:
Il existe une anémie une thrombopénie, une hyperleucocytose avec 86 % de promyélocytes, la moelle très riche est envahie par 100 % de cellules blastiques.
Les examens d'hémostase montrent l'existence d'une coagulation intra-vasculaire.
L'examen clinique est normal, hors une petite splénomégalie.
- Un traitement par la Rubidomycine à la dose de 2 mg/kg et d'asparaginase 2000 U/kg est entrepris le 25 septembre. L'héparinothérapie est commencée le 26 septembre et sera continuée 9 jours.

Plusieurs complications émaillent cette période : d'abord un syndrome infectieux qui cède sous antibiotiques et leucophères, une crise convulsive le 29 septembre, puis un grand syndrome hémorragique qui cède sous transfusions de sang frais et de plaquettes.
- L'aplasie est obtenue le 13 octobre, cependant le 14 survient une hémorragie méningée avec crises convulsives subintrantes.
- L'enfant quitte le service pour la Guadeloupe le 17 Octobre dans un état très préoccupant. On apprenait cependant que la rémission complète avait été obtenue.
En Octobre 1970, l'enfant était toujours en rémission sans toutefois suivre un traitement régulier (manque de médicaments à La Guadeloupe.

CAS N° 30

- Mme G... 50 ans, est hospitalisée dans le service le 27 septembre 1969 pour leucémie aigüe à promyélocytes.
- La maladie débute fin juillet 1969 par une asthénie croissante et par l'apparition d'hématomes spontanés.
- A l'entrée :
Cliniquement, il n'y a pas d'hypertrophie des organes hématopoïétiques.
Il existe une anémie et une thrombopénie; la leucocytose est à 5000 G.B. avec 69 % de cellules blastiques. La moelle est très riche et contient 88 % de promyélocytes.
Les examens d'hémostase montrent une hypofibrinémie à 0,60 gr/l avec présence de complexes solubles et chute du taux du facteur V à 25 %.
- Un traitement par la Rubidomycine est commencé le 27 septembre aux doses de 2 mg/kg, une héparinothérapie est entreprise le 30 septembre, à la dose de 350 mg/j.
Deux complications surviennent: une septicémie, un abcès volumineux de l'aisselle. D'abord traité par keflin et gentamicine pendant 8 jours, puis par du pyopen, l'apyrexie est alors définitive.
- L'aplasie est obtenue le 8 Octobre, la malade est en rémission complète le 20 Octobre.
Le traitement d'entretien par purinethol et methotrexate est entrepris, entrecoupé de réinductions de Rubidomycine et de méthyl GAG.
- La malade est encore en rémission complète.

CAS N° 18

- Isabelle S... petite fille de 2 ans est hospitalisée dans le service le 26 novembre 1969.
- La maladie débute fin septembre par une bronchopneumopathie aigüe puis par la persistance d'une asthénie et d'une fièvre.
- A l'entrée:
Cliniquement on retrouve une splénomégalie, des adénopathies et des ecchymoses.
Au point de vue hématologique, il existe une anémie, une thrombopénie, une hyperleucocytose à 50.000 G.B. avec 89 % de blastes, la moelle très riche est envahie par 82 % de promyélocytes. Les examens d'hémostase montrent une hypofi-

brinémie à 1,80 g/l, des P.D.F. à 22γ la recherche des complexes solubles est négative.

- Le traitement par la Rubidomycine 2 mg/kg et l'asparaginase 1000 U/kg est commencé le 28 novembre 1969. Il sera appliqué pendant 6 jours avec un arrêt de 2 jours au bout du 3ème jour. Deux injections de Rubidomycine seule seront faites 7 jours plus tard.
- L'aplasie est obtenue le 12 décembre avec une dose de 18 mg/kg de rubidomycine et 6000 U/kg d'asparaginase. Plusieurs complications sont survenues pendant la période aplasique; un syndrome hémorragique contrôlé par transfusions de sang frais et de plaquettes, une héparinothérapie prescrite du 13 au 19 décembre, une varicelle, un syndrome infectieux traité par antibiothérapie et transfusions de globules blancs.
- Malgré la gravité de ces complications, le 23 janvier 1970, la malade est en rémission complète. Cette rémission durera 11 mois.

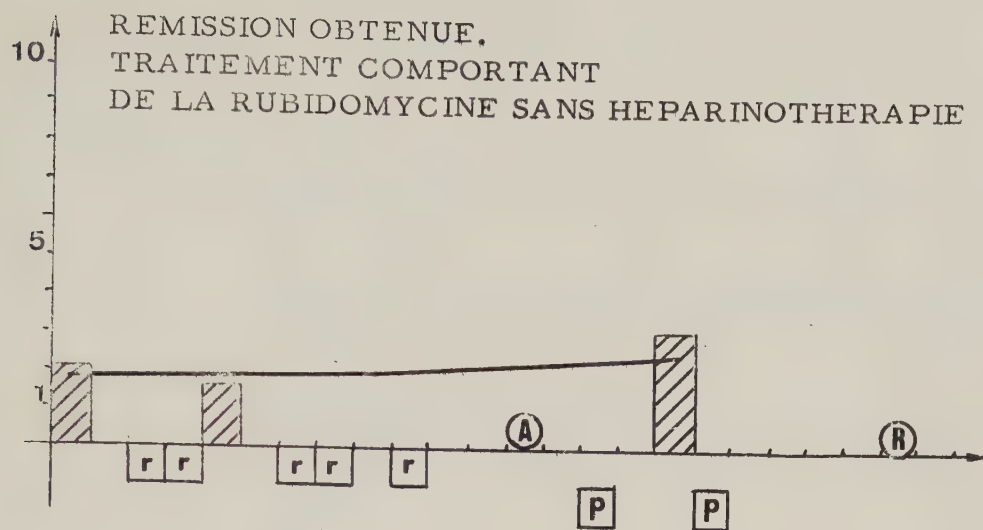
Une rechute marquée par une fièvre intermittente, l'apparition d'ecchymoses survient en octobre 1970. La malade est réhospitalisée le 30 Octobre.

- Dès l'entrée, on note une pancytopénie périphérique avec 16 % de blastes, la moelle riche est envahie à 93 % par des promyélocytes, il existe une coagulation intra-vasculaire.

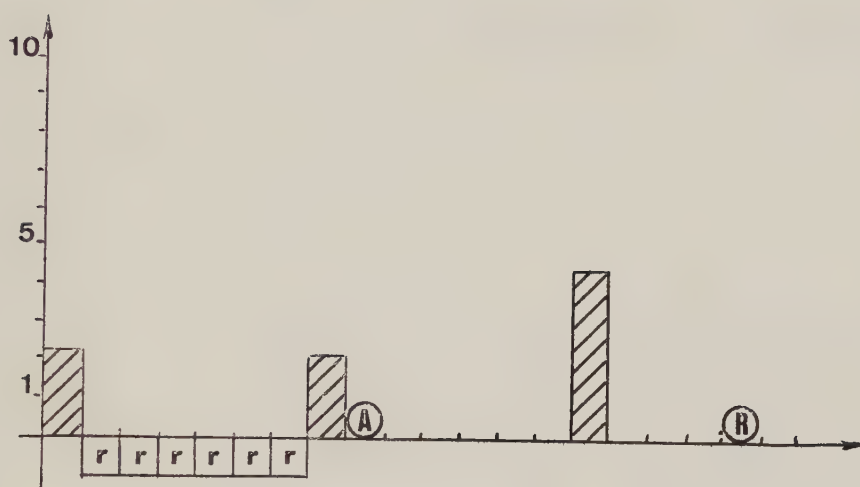
Une chimiothérapie par le 22050 à la dose de 5mg/kg, du cortancyl 45 mg/j, une héparinothérapie 40 mg/j sont débutés le 30 Octobre.

A ce traitement spécifique, un traitement symptomatique fait de transfusions de plaquettes et de sang frais est associé. Mais au syndrome de coagulation intra-vasculaire succède une fibrinolyse; la malade meurt le 12 novembre dans un syndrome hémorragique diffus, la moelle encore blastique.

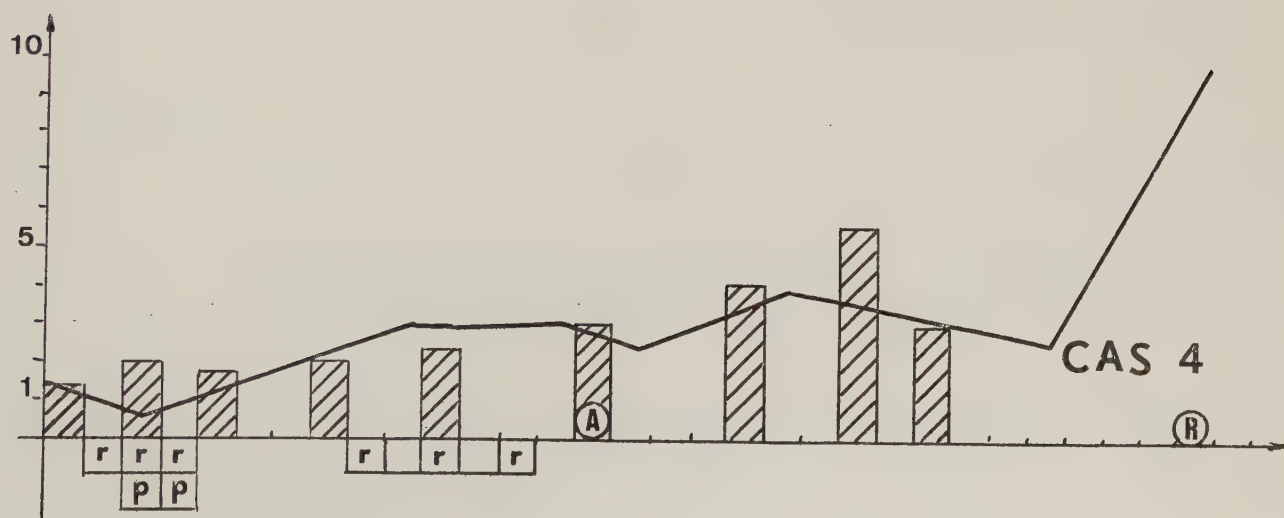
REMISSION OBTENUE.
TRAITEMENT COMPORTANT
DE LA RUBIDOMYCINE SANS HEPARINOTHERAPIE



CAS 14



CAS 23



CAS 4

OBSERVATIONS CLINIQUES CORRESPONDANT
AU GRAPHIQUE DE L'ANNEXE IV B

CAS N° 14

- Mme D... 46 ans, est hospitalisée dans le service le 15 avril 1969.
- Vers la fin du mois de mars, apparition d'ecchymoses spontanées, puis d'une angine ulcéro-nécrotique et d'un phlegmon inguinal.

La malade est adressée par son médecin à "l'Hôpital de jour" où le diagnostic de leucémie aigüe à promyélocytes est fait.
- A l'entrée:
L'examen clinique met en évidence des ecchymoses, du purpura.
Il existe une pancytopénie, un envahissement médullaire à 100 % par les promyélocytes. Une fibrinopénie à 2 g.
- Le traitement par la Rubidomycine à la dose de 2 mg/kg est entrepris le 9 avril.
- L'aplasie est obtenue le 28 avril avec 10 mg/kg de Rubidomycine.
- Une septicémie à gram négatif, traitée par une antibiothérapie massive entraîne une anurie qui nécessite un transfert de la malade en réanimation. Malgré la gravité de cette complication, la malade est en rémission complète le 7 mai.
- Un traitement d'entretien par purinethol et methotrexate est entrepris. Il sera entrecoupé de réinductions régulières par de la Rubidomycine et du Methotrexate.
- Actuellement, la malade est encore en rémission complète

CAS N° 23

- Mme V... 38 ans, est hospitalisée dans le service le 21 juin 1967.
- La maladie débute le 20 mai par une angine ulcéro-nécrotique très fébrile avec adénopathies, le 3 juin survenue d'une hémorragie menstruelle très abondante.
- A l'entrée:
Il existe une pancytopénie périphérique, la moelle très riche est envahie à 90 % par des promyélocytes.
Le fibrinogène est à 2,10 gr/l.
L'examen clinique est normal.

- Un traitement par la Rubidomycine à la dose de 2mg/kg commence le 28 juin.
- L'aplasie est obtenue le 5 juillet avec 12 mg/kg. Une fièvre traitée par antibiothérapie est la seule complication observée pendant cette période.
- La malade est en rémission complète le 20 juillet.
- Le traitement d'entretien comportant purinethol et methotrexate est entrepris immédiatement, entrecoupé de traitement de réinductions par la Rubidomycine et la Cytosine.
- La malade est actuellement toujours en rémission complète.

CAS N° 4

- Mme B... 26 ans, mariée, un enfant d'un an, est institutrice à "La Réunion".
- En janvier 1970, la maladie débute par des gingivorragies, des hématomes, une altération de l'état général, avec épisodes fébriles.

Hospitalisée le 17 janvier à l'Hôpital Régional de La Réunion, le diagnostic de leucémie aigüe est porté.

La malade reçoit :

Cérubidine 40 mg le 20 février
60 mg le 21 février

Methyl prednisolone

120 mg du 20 au 28 février

80 mg du 28 février au 19 mars

mais une cytopénie périphérique fait arrêter le traitement bien que la moelle soit encore envahie par 57 % de blastes.

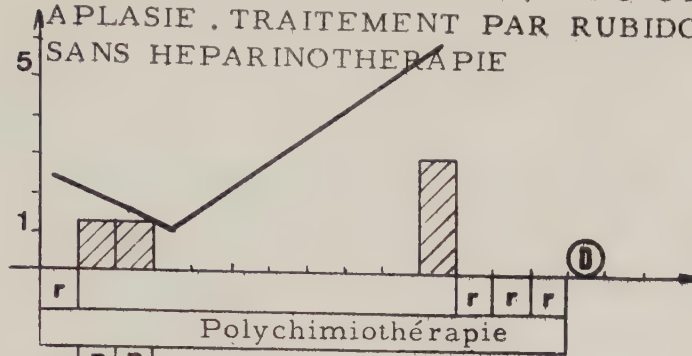
Du 19 au 26 mars un traitement par purinethol 1c/j et Methotrexate 1c/j est entrepris.

- Le 6 avril, la malade est hospitalisée dans le service.
- A l'entrée:
L'examen clinique objective une paleur, du purpura, des ecchymoses, sans hypertrophie des organes hématopoïétiques. Il existe une pancytopenie périphérique, la moelle est riche et envahie par 94 % de promyélocytes.
Les examens d'hémostase sont perturbés, il existe en effet, une fibrinopénie à 1,25g, une diminution du facteur V, une augmentation des P.D.F.
- Un traitement par la Rubidomycine est commencé le 7 avril, d'abord 2 injections de 2mg/kg les 7 et 8 avril, puis 1mg/kg du 14 au 18 avril.

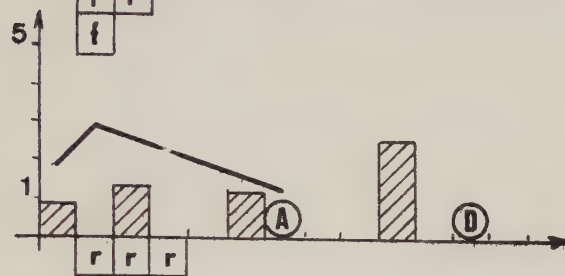
Après 2 injections de Rubidomycine, apparition d'un syndrome de coagulation intra-vasculaire biologique. Devant la thrombopénie importante, on renonce à l'héparinothérapie.

- Une aplasie s'installe à partir du 20 avril, compliquée d'une septicémie avec candidose digestive intense. Simultanément, la fibrinopénie se corrige. Grâce à une antibiothérapie massive, à des transfusions de sang frais et de globules blancs, l'état s'améliore.
- La rémission complète est obtenue le 29 avril 1970.
- La malade sort du service le 8 mai 1970, avec un traitement d'entretien comportant purinethol, methotrexate, entrecoupé de réinductions par la Rubidomycine et le Méthyl GAG.
- Au 1er janvier 1971, la rémission durait depuis 8 mois.

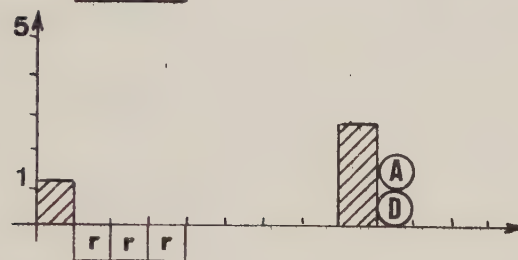
REMISSION NON OBTENUE , AVEC OU SANS
APLASIE . TRAITEMENT PAR RUBIDOMYCINE
SANS HEPARINOTHERAPIE



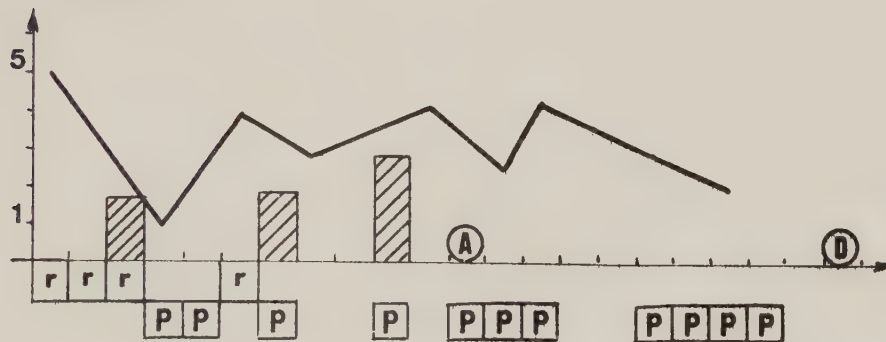
CAS 7



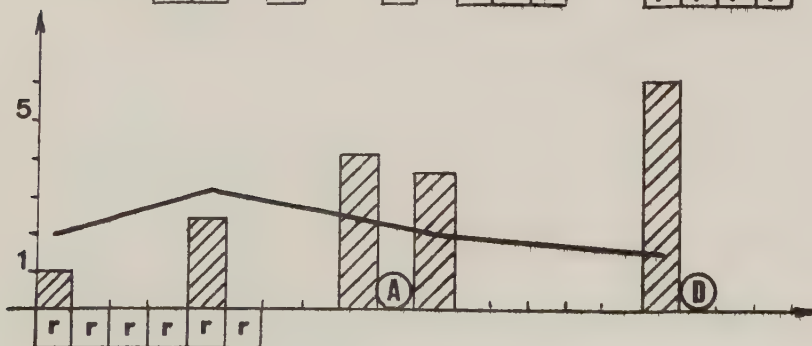
CAS 2



CAS 11



CAS 24



CAS 31

OBSERVATIONS CLINIQUES CORRESPONDANT
AU GRAPHIQUE DE L'ANNEXE IV C

CAS N° 7

- Jean Jacques M... 13 ans, est hospitalisé le 16 février 1968. dans le service. Il y était adressé par l'Hôpital d'Orléans où le diagnostic de leucémie aigüe avait été porté quelques jours auparavant.
- La maladie débute le 1er mars par une mastoïdite qui nécessite une hospitalisation à Orléans.

- A l'entrée:

L'examen clinique met en évidence une altération importante de l'état général. Il n'y a pas hypertrophie des organes hématopoïétiques.

Il existe une anémie, une thrombopénie, la leucocytose est à 7600 avec 60 % de promyélocytes. La moelle est envahie à 100 % par des promyélocytes. Le fibrinogène est à 1,35 g/l.

- Le traitement spécifique est commencé le 17 mars. Il s'agit d'une association:

Rubidomycine

Methyl GAG

Cortancyl

Purinethol

Methotrexate

En fait, le malade reçoit:

Rubidomycine	40 mg le 17
Methyl GAG	500mg du 17 au 20
Cytosine	130 mg du 17 au 25
Cortansyl	40 mg du 17 au 28
Purinethol	2 c du 17 au 28
Rubidomycine	80 mg les 28 - 29 - 30

A ce traitement spécifique sont associés transfusions de sang frais, de plaquettes et une antibiothérapie.

Malgré cette thérapeutique, le 27 mars, la moelle était toujours blastique, les désordres de l'hémostase s'étaient corrigés.

Le malade reçoit alors 3 injections de Rubidomycine les 28, 29, 30.

- Le 30 mars, une hémorragie cérébro-méningée entraîne le décès.

CAS N° 2

- Mme D... 48 ans, est hospitalisée dans le service le 27 juillet 1970.
- Depuis janvier 1970, apparition et aggravation très régulière d'une asthénie, de douleurs osseuses; en juillet survenue d'ecchymoses spontanées.
- A l'entrée:
L'hémogramme montre une pancytopenie périphérique avec 98 % de promyélocytes, la moelle est envahie à 93 % par des promyélocytes. Le fibrinogène est à 0,80 gr/l sans activité fibrinolytique.
L'examen clinique met en évidence une splénomégalie et un purpura ecchymotique.
- Le traitement par la Rubidomycine à la dose de 2mg/kg est commencé le 30 juillet.
- L'aplasie est obtenue le 3 août avec 6 mg/kg.
Des metrorragies, des gingivorragies compliquent un épisode fébrile bien contrôlé par une antibiothérapie.
- Bien que les désordres de l'hémostase semblent se corriger puisque le fibrinogène atteint 2,5 gr/l, une hémorragie cérébro-méningée survient le 9 août 1970 entraînant le décès.

CAS N° 11

- Mme A... 74 ans, est hospitalisée dans le service le 26 août 1968.
- Le 11 août, un malaise sans perte de connaissance attribué à une hypertension artérielle, entraîne l'hospitalisation à l'Hôpital Broussais; la survenue d'epistaxis le 17 août provoque une exploration hématologique. Le diagnostic de leucémie aiguë est fait; la malade est alors adressée dans le service.
- A l'entrée:
L'examen clinique est normal, il n'y a pas d'hypertrophie des organes hématopoïétiques, de nombreuses ecchymoses et du purpura siègent sur les membres.
Il existe une anémie, une leucopénie avec 6 % de cellules blastiques. La moelle est pauvre, envahie à 40 % par des promyélocytes. Le fibrinogène est à 1,15 g/l.
- Un traitement spécifique commence le 29 août. Il s'agit de Rubidomycine à la dose de 2mg/kg 3 jours de suite. A ce traitement sont associés une antibiothérapie et deux transfusions de sang frais.

- Le 6 septembre, la moelle est déserte, le fibrinogène atteint 2,65 g/l. Le décès survient dans un tableau de collapsus au cours d'un syndrome infectieux.

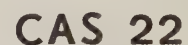
CAS N° 24

- Mr. N... 30 ans, est hospitalisé le 25 mai 1967.
- Le 2 mai, apparition d'ecchymoses spontanées sur les membres inférieurs et de gingivorragies, le syndrome hémorragique s'aggrave les jours suivants, entraînant une altération de l'état général et une asthénie intense. A ces manifestations hémorragiques s'ajoute un syndrome infectieux.
- A l'entrée:
L'examen clinique révèle une splénomégalie.
Il existe une anémie, une thrombopénie, une hyperleucocytose à 120000 G.B. avec 96 % de cellules blastiques. La moelle très riche est envahie à 100 % par des promyélocytes. Le fibrinogène est à 1,50 g/l.
- Le traitement par la Rubidomycine à la dose de 2mg/kg est commencé le 27 mai.
- Une aplasie est obtenue le 7 juin avec 8mg/kg de Rubidomycine. Cette période aplasique est compliquée d'un syndrome hémorragique, d'une septicémie à pyocyanique avec purpura fulminans et insuffisance rénale.
- Malgré une antibiothérapie massive, des transfusions de sang frais, de plaquettes et de globules blancs, le décès survient le 15 juin 1967 dans un tableau infectieux.

CAS N° 31

- Mr. J... 42 ans, est hospitalisé le 14 décembre 1970 pour leucémie aigüe à promyélocytes.
- Début Octobre, survenue d'un épisode grippal, suivi de subictère, fièvre traînante, abcès rectal. Devant la persistance de la pâleur et du subictère, le malade est hospitalisé au Centre Hospitalier de Moulins où le diagnostic de leucémie aigüe est fait. Il est alors adressé dans le service.
- A l'entrée:
L'examen clinique est normal.
Il existe une pancytopénie avec 11 % de cellules blastiques. La moelle est envahie à 96 % par des promyélocytes. Les examens d'hémostase montrent une fibrinopénie à 1 g/l. la recherche des complexes solubles est négative. Les P.D.F. sont à 104X

- Une chimiothérapie par la Rubidomycine est entreprise le 14 décembre 1970. A ce traitement sont associés une antibiothérapie, des transfusions de sang frais et de globules blancs.
- L'aplasie est obtenue le 24 décembre avec 12 mg/kg de Rubidomycine.
- Les troubles de l'hémostase se corrigent puisque le fibrinogène initialement à 1g/l passe à 4 et 6g/l. Mais une septicémie s'installe et un collapsus survient le 31 décembre, entraînant le décès.



OBSERVATIONS CLINIQUES CORRESPONDANT
AU GRAPHIQUE DE L'ANNEXE IV D

CAS N° 15

- Le jeune P.D.O.... 10 ans est adressé dans le service le 21 décembre 1969 pour confirmer un diagnostic de leucémie aigüe fait au Portugal.
- A l'entrée:
Il existe une pancytopénie périphérique avec 2 % de blastes, une moelle envahie à 100 % par des promyélocytes. Il existe également une fibrinopénie à 1,5 g/l sans signes de coagulation intra-vasculaire.
- Le traitement par la Rubidomycine à la dose de 2 mg/kg est débuté le 24 décembre.
Après 3 injections de rubidomycine, la coagulation intra-vasculaire latente initialement, s'aggrave avec l'apparition d'un grand syndrome hémorragique cutané et méningé. Ce syndrome hémorragique est bien contrôlé par une transfusion de sang frais, une transfusion de plaquettes, 2 injections de fibrinogène et une héparinothérapie à 2 mg/kg.
En quelques jours, les ecchymoses, les signes méningés et les signes biologiques de coagulation intra-vasculaire disparaissent.
- La Rubidomycine entraîne une aplasie blastique. Il y a une élévation progressive de la température, apparition d'un foyer de la base droite et d'une candidose pharyngée.
Une transfusion de globules blancs n'est que transitoirement efficace. La température remonte à 40°, les hémocultures montrent une septicémie à pyocyanique. Simultanément survient une grande poussée blastique avec douleurs osseuses, splénomégalie, moelle riche envahie à 100 %.
La surveillance biologique décèle alors la reprise d'une coagulation intra-vasculaire sans manifestations cliniques.
- Après une nouvelle transfusion de globules blancs sous corticothérapie et antibiothérapie adaptée, l'apyrexie est obtenue pendant 6 jours.
- Le traitement par la Rubidomycine est repris pendant 4 jours. A l'issue de ce traitement, la moelle reste riche et blastique.
- Le syndrome infectieux persiste, mais surtout il apparaît une varicelle qui oblige le transfert de l'enfant à l'Hôpital Claude Bernard.

- Le décès survient quelques jours plus tard dans un tableau fébrile avec lésions cutanées contenant du pyocyanique en culture pure, un grand syndrome hémorragique avec hémorragies profuses en rapport avec une thrombopénie majeure, un effondrement du complexe prothrombique, sans signe de coagulation intra-vasculaire.

CAS N° 22

- Melle C... 19 ans est hospitalisée dans le service le 7 octobre 1966 pour leucémie aigüe à promyélocytes.
- Les premiers troubles débutent en juin 1966. Il s'agit d'épisodes infectieux à répétition : aphtose buccale et amygdalienne, abcès d'un index. Puis des épisodes fébriles se répètent.
C'est le résultat d'un hémogramme qui entraîne l'hospitalisation.

- A l'entrée:
L'examen clinique met en évidence une paleur, un subictère, sans hypertrophie des organes hématopoïétiques.
Il existe une pancytopénie périphérique, un envahissement médullaire à 97 % dans une moelle riche. Les examens d'hémostase montrent une fibrinopénie à 1g/l avec chute des facteurs de la coagulation.
- Une polychimiothérapie associant méthyl GAG, purinéthol cytosine, cortancyl est commencée le 10 octobre.

La malade recevra:

Méthyl GAG	525 mg tous les 2 jours	du 10 au 28 octobre
Purinethol	3 c/tous les jours	du 8 au 28 octobre
Cytosine	45mg/tous les jours	du 11 au 28 octobre
Cortansyl	60mg/tous les jours	du 8 au 28 octobre

Malgré cette thérapeutique, la blastose médullaire à 90 % persiste. Un état fébrile est bien contrôlé par une antibiothérapie massive. Le fibrinogène reste bas pendant 8 jours, la thrombopénie persiste, ces troubles de l'hémostase ne se manifestent pas cliniquement, cependant des transfusions de sang frais et de plaquettes, une héparinothérapie 300 mg les 13 et 14 octobre, puis les 21, 22, 23 seront associés au traitement spécifique.

- Un décès brutal survient le 26 octobre 1966.

- Jocelyne B... 10 ans, est hospitalisée le 12 décembre 1965 pour leucémie aigüe à promyélocytes.
- La maladie débute le 25 novembre 1965 par une angine rouge accompagnée d'un syndrome hémorragique important, comportant ecchymoses spontanées, épistaxis, hématuries, purpura.
- A l'entrée:
L'examen clinique met en évidence des ecchymoses cutanées et du purpura. Il n'y a pas d'hypertrophie des organes hématopoïétiques.
Il existe une anémie avec thrombopénie, la leucocytose est à 11.200 avec 75 % de cellules blastiques, la moelle est envahie à 90 % par des promyélocytes.
- Le 11 décembre, le traitement comprenant, d'une part des antibiotiques et des transfusions, d'autre part une chimiothérapie associant cytosine 35 mg/j en intra-veineux et cortansyl 30 mg/j est entrepris.
Au bout de 25 jours de ce traitement, on note une leucopénie, mais la blastose médullaire persiste.
- Un traitement plus intense est commencé associant:
cytosine 30 mg 2 fois par semaine
méthyl GAG 2,50gr 2 fois par semaine
purinethol 2,5 mg/kg/j
prednisone 3 mg/kg/j
Au cours de cette polychimiothérapie, on note rapidement un appauvrissement médullaire.
- Le 1er février, devant une aplasie on cesse toute thérapeutique mais la malade décède le 4 février dans un tableau de septicémie.
Au point de vue hémostasie, il existe à l'entrée une fibrinolyse. Sous acide epsilon amino caproïque, la fibrinopénie s'accuse, une hématurie totale survient. En raison de l'échec de ce traitement antifibrinolytique, une héparinothérapie en perfusion continue 100 mg/24 h est tentée le 22 décembre. Le fibrinogène remonte d'une façon spectaculaire jusqu'à 2,85 g/l. Cliniquement, il n'y a pas de nouvelles ecchymoses. Le 24 décembre, l'héparinothérapie est arrêtée.
Sans traitement, il n'y a pas d'aggravation de l'état clinique, l'hématurie persiste cependant jusqu'au 1er janvier. Le taux de fibrinogène se maintient entre 1,4 g et 1,7 g/l.
Le décès survenu le 4 février semble lié à l'aplasie thérapeutique sans qu'il soit noté d'accidents hémorragiques terminaux.

CONCLUSIONS

Dans le cadre d'une étude de 80 cas de leucémie aigüe promyélocytaire qui a été réalisée à l'occasion d'une mise au point thérapeutique effectuée dans le service du Professeur Jean BERNARD, nous avons personnellement étudié plus particulièrement 31 leucémies aigües promyélocytaires pour lesquelles nous avons eu la possibilité d'examiner les documents cytologiques.

La partie cytologique de ce travail nous a permis de préciser les limites morphologiques à respecter lors du diagnostic de ce type bien particulier de leucémies aigües.

Une analyse systématique des dossiers cliniques a confirmé la validité de nos critères cytologiques de recrutement. En effet, chaque fois le tableau clinique et biologique était bien celui de ces leucémies hypofibrinémiques particulières.

Contrastant avec la gravité évolutive des cas anciens, l'amélioration introduite dans le pronostic des cas récents provient du traitement par la Rubidomycine. En effet, le pourcentage de rémissions complètes est passé de 13 % à 55 % lors de l'introduction de cette thérapeutique. Actuellement, la médiane de survie chez les malades où une rémission a été obtenue est de 22 mois, 8 malades sont encore en rémission complète et 4 d'entre eux le sont depuis plus de 2 ans. 3 malades ont eu une rémission complète longue, respectivement de 18, 11 et 7 mois.

L'analyse des échecs montre que deux ordres de problème subsistent:

- le risque hémorragique initial demeure puisque parmi les 27 malades traités depuis 1967, 6 sont morts d'hémorragie cérébro-méningée précoce dont 3 avant l'institution du traitement par la Cérubidine. Chez ces malades, le taux initial de fibrine était

particulièrement bas, la quantité de produits de dégradation du fibrinogène était généralement notable et le chiffre leucocytaire était significativement plus élevé que sur l'ensemble des malades.

Toutes ces données témoignent de l'importance des phénomènes de coagulation intra vasculaire peut-être liée à la masse des promyélocytes; en effet, le risque hémorragique disparaît vers le 6ème jour de l'installation de l'aplasie thérapeutique.

Toutefois, dans ces cas de coagulation intra vasculaire, intermittente chez des malades thrombopéniques, le traitement par l'héparine présente souvent plus de risques que d'avantages et les transfusions massives de plaquettes constituent probablement dans l'état actuel de nos connaissances, la meilleure arme préventive.

- le risque ultérieur, comme dans toutes les leucémies granuleuses, est le risque infectieux lié à l'aplasie thérapeutique: il semble, d'après notre expérience, plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Dans les leucémies à promyélocytes, comme dans les autres leucémies granuleuses, la dose de Rubidomycine nécessaire doit être administrée pendant la durée la plus brève possible et les seules résistances thérapeutiques que nous avons constatées sont liées à un traitement trop "dilué".

Parmi les 3 rechutes que nous avons observées, toutes trois ont été marquées par des signes hémorragiques analogues aux désordres initiaux. Une deuxième rémission complète n'a pas pu être obtenue. Les types cellulaires observés lors de la première poussée et lors des rechutes étaient sensiblement identiques. Le diagnostic à faire était celui de leucose aigüe promyélocytaire.

En dépit de toutes ces difficultés, l'étude des leucémies à promyélocytes témoigne de façon éclatante l'amélioration du pronostic d'une affection redoutable, amélioration due surtout à la découverte de la RUBIDOMYCINE, mais actuellement dépendante de la physiopathologie des hémorragies de cette maladie et surtout de l'incertitude encore persistante sur l'attitude thérapeutique à apporter à ces troubles de l'hémostase, encore responsables majeurs des décès observés.

Vu, le Président de Thèse
Professeur J. BERNARD

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur E. FOURNIER

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ARMATA J. GARWICZ S. WYSZKOWSKY Y. et de POWSKI M.
La spécificité du tableau clinique et biologique de la
leucémie promyélocytaire chez l'enfant.
PEDIATRIE T. 1970 25 519 - 527
- 2 - BERNARD J. MATHE G. BOULAY J. CEOARD B. CHOME J.
La leucose aigüe à promyélocytes - Etude portant sur
20 observations.
JOURNAL SUISSE MED. 1959 89 - 604
- 3 - BERNARD J.
Les variétés cellulaires des leucémies aigües
NOUV. REV. FRANC. HEMAT 1964 4 11 - 14
- 4 - BERNARD J. LASNERET J. CHOME J. LEVY J. P. BOIRON M.
A cytological and histological study of acute promyélocytic
leukaemia
J. CLIN. PATH. 1963 16 319 - 324
- 5 - BERNARD J. BOIRON M. LORTHOLARY P. LEVY J. P.
The very acute leukemias
CANCER RESEARCH 1965 25 1675-76
- 6 - BERNARD J. BOIRON M.
Les leucémies à promyélocytes
NOUV. REV. FRANC. HEMAT 1964 4 11 - 14
- 7 - BESSIS M.
Traité de cytologie sanguine
PARIS MASSON 1954 1 VOL.

- 8 - BOISSEAU M. de JOIGNY C. BENTEGEAT J.
Documents cliniques, biologiques et nécropsiques
apportés par l'étude d'un syndrome de défibrination
révélateur d'une leucose aigüe à promyélocytes
NOUV. REV. FRANC. HEMAT 1968 8 137 - 139
- 9 - CAEN J. MATHE G. LE XUAN-CHAT et BERNARD J.
Etude la fibrinolyse au cours des hémopathies malignes
6ème CONF. EUROP. HEMAT. COPENHAGEN 1957
S. KARGER BASEL 1957
- 10 - CATTAN A. AMIEL J. L. SCHLUMBERGER J. R. SCHNEIDER M.
SCHWARZENBERG L. MATHE G.
Rôle des cellules leucémiques dans l'apparition des
phénomènes hémorragiques au cours des leucémies aigües
NOUV. REV. FRANC. HEMAT 1966 6 709 - 711
- 11 - COOPERBERG A. A.
Acute promyelocytic leukemia
CAN. MED. ASS. J. 1967 97 57-63
- 12 - COSSON A. et CATTAN A.
Consommation excessive de fibrinogène au cours d'une
leucémie aigüe. Apparition d'une fibrinopénie intense
concordant avec une insuffisance hépatique.
COAGULATION 1969 2 75 - 77
- 13 - DANIEL M. T.
Contribution à la classification cytologique des leucémies
aigües.
THESE DOCTORAT EN MEDECINE 1969
- 14 - DIDISHEIM P. TROMBOLD R. L. VAN DER VOORT AND R. SOUGIN
MIBASHAN
BLOOD 1964 23 719 - 728
- 15 - EDSON J. R. KRIVIT W. WHITE J. G. SHARP H. L.
Intra vascular coagulation in acute stem cell leukemia
successfully treated with heparin
J. PED. 1967 71 342 - 350

- 16 - FLANDRIN G. DANIEL M. T.
Classification morphologiques des leucémies aigües.
ACTUALITE HEMAT 1969
- 17 - FUSE Y. SAKAMOTO S. YA CHI A.
An electron microscopic study of the chloroma cells
(promyelocytic leukemia cells)
TUDOR RES. 1969 4 29 - 49
- 18 - HILLESTADT L. K.
Acute promyelocytic leukemia
ACTUA. MED. SCAND. 1957 159 189 194
- 19 - KATZ J. LURIE A. BECKER D. and METZ J.
The euglobulin lysis time test. An ineffectual monitor
of the therapeutic inhibition of fibrinolysis
J. CLIN. PATH. 1970 23 529 - 532
- 20 - KLENER P.
Considérations pathogéniques sur la fibrinogenopénie
de la leucose à promyélocytes.
MEMOIRE POUR LE TITRE D'ASSISTANT
ETRANGER 1.966 62 P
- 21 - LAWS W. C. BOHANNON R. A. ROBINSON A. AGGELER P. M.
Acute promyelocytic leukemia with hypofibrino-genemia
CALIF. MED. 1968 109 211 - 223
- 22 - MATHE G. BERNARD J. MEAUME J.
Variétés cytologiques des leucoses aigües
NOUV. REV. HEMAT. 1959 1 41 - 61
- 23 - MATHE G. SEMAN G.
Aspects histologiques et cytologiques des leucémies
et hématosarcomes.
1 VOL. PARIS MALOINE 2 DIT. 1963
- 24 - MALINVAUD G.
Influence du traitement antileucémique sur les états
d'hypofibrino génémie au cours des leucoses aigües.
COAGULATION 1969 2 79 - 80

- 25 - MATSUOKA M. HATTORY A. MIZUSHINA I. JINBO C.
The ultra structure of the cryofibrinogen in acute promyelocytic leukemia displaying the defibrination syndrome and fibrillar inclusions in promyelocytes
ACTA MED. BIOL. 1969 17 49 - 64
- 26 - PIGUET H. GREZE A. HAYET M. LEVILLAIN M. FONDIMARE A. PRENTOUT L. BOQUET J.
Hypofibrinopénie par coagulation intra-vasculaire disséminée au cours d'une leucémie aigüe à promyélocytes.
COAGULATION 1969 2 71 - 73
- 27 - PILERIA A. PEGORARO L. GAVOSTO F.
Cytogenetical and proliferative characteristics of acute promyelocytic leukaemia cells
EUR. J. CANCER 1966 2 189 - 192
- 28 - PITTALUGA G.
Sur les caractères cytologiques du promyélocyte et sur le hiatus leucæmicus
SANG 1940 14 325
- 29 - QUICKLEY H. J.
Peripheral leucocyte thromboplastin un promyelocytic leukemia
FED. PROC. 1967 26 648
- 30 - RAND J. J. MOLONEY W. C. SISE H.
Coagulation difects in acute promyelocytic leukemia
ARC. INTERN. MED 1969 123 39 - 47
- 31 - ROSENTHAL R. L.
Acute promyelocytic leukemia associated with hypofibrinogenemia
BLOOD 1963 21 495 - 508
- 32 - RYDER R. J. W.
Promyelocytic leukaemia and hypofibrinogenaemia
ACTA HAEMAT. 1966 35 181 - 189

33 - STRAUB P. W. FRICK P. G.

The coagulation disorder in promyelocytic leukemia
HELVETIA MEDICA ACTA 1967 34 44 - 53

34 - STREIFF F. PETERS A. ROYER R. ALEXANDRE P.

Syndrôme de défibrination au cours d'une leucose à
promyélocytes - Problèmes physiopathologiques.
NOUV. REV. FRANC. HEMAT. 1966 16
712 - 719

35 - SULTAN Y. LARRIEU M. L. TCHERNIA KLENER P. CAEN J.

Fibrinopénie au cours des leucémies à promyélocytes.
Traitement par l'héparine.
NOUV. REV. FRANC. HEMAT 1968 8
119 - 123

36 - WINTROBE M. M.

Clinical Hematology (ed. 6)
PHILADELPHIA, LEA & FEBIGER, 1967
